(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0046093**

(51)[2020.01] **C07D 487/14**; A61P 25/00; A61P 25/24; C07D 223/10; C07D 487/04; A61K 31/55; C07D 223/06

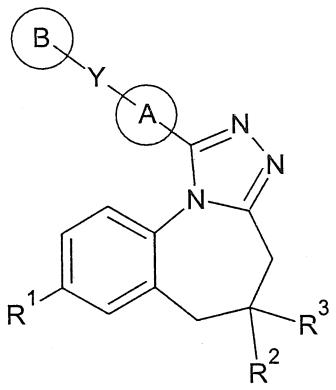
(13) **B**

(21) 1-2020-04004
(22) 14/12/2018
(86) PCT/IB2018/060077 14/12/2018
(87) WO2019/116324 20/06/2019
(30) P1700521 15/12/2017 HU
(45) 26/05/2025 446
(43) 25/11/2020 392A
(73) RICHTER GEDEON NYRT. (HU)
Gyömröi út 19-21, 1103 Budapest, HUNGARY
(72) BASKA, Ferenc (HU); BOZÓ, Éva (HU); BATA, Imre (HU); SZONDINÉ KORDÁS, Krisztina (HU); VUKICS, Krisztina (HU).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT TRIAZOLOBENZAZEPIN, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ NÓ

(21) 1-2020-04004

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin có công thức chung (I) và/hoặc muối của nó và/hoặc isome dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học của nó và/hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó, mà là chất điều biến thụ thể V1a có tác động trung tâm và/hoặc ngoại vi, cụ thể là chất đối kháng thụ thể V1a. Mục đích nữa của sáng chế còn là quy trình điều chế hợp chất cũng như chất trung gian của quy trình điều chế này. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất hoặc cùng với một hoặc nhiều hoạt chất khác, để sử dụng nó trong việc điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh hoặc tình trạng liên quan đến chức năng thụ thể V1a.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin có công thức chung (I) và/hoặc muối của nó và/hoặc isome dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học của nó và/hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó mà là chất điều biến thụ thể V1a có tác động trung tâm và/hoặc ngoại vi, cụ thể là chất đối kháng thụ thể V1a. Mục đích nữa của sáng chế còn là quy trình điều chế hợp chất cũng như chất trung gian của quy trình điều chế này. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này để sử dụng trong việc điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh hoặc tình trạng liên quan đến chức năng thụ thể V1a.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Vasopressin (hormon chống bài niệu, ADH, CYIQNCPRG) là một hormon peptit 9 axit amin được tạo ra bởi các đại tế bào thần kinh của tuyến cận giáp (*paraventricular*: PVN) và nhân trên thị (*supraoptic*: SON) của vùng dưới đồi và được tiết trực tiếp vào thùy sau của tuyến yên nơi hormon được lưu trữ cho đến khi đi vào dòng máu. Ở ngoại vi, vai trò chính của vasopressin là trong sự co bóp của các mạch máu, cũng như trong quá trình chuyển hóa glucoza và điều hòa bài tiết.

Vì lý do này, các điều kiện do bài tiết vasopressin không phù hợp, do đó thiếu vasopressin có thể dẫn đến những thay đổi bệnh lý trong cơ thể, chẳng hạn như dạng trung tâm của bệnh đái tháo nhạt hoặc huyết áp thấp bất thường (hạ huyết áp), trong khi đó trong trường hợp mức độ sử dụng vasopressin hoặc ngoại sinh gia tăng, có thể quan sát thấy nhiều dạng tăng cường hành vi gây hấn (Ferris et al., *BMC Neuroscience* 2008, 9:111).

Oxytoxin (OXT, CYIQNCPLG) là một hormon peptit liên quan đến vasopressin, khác với một trong các axit amin và thụ thể của nó cũng liên quan đến các thụ thể vasopressin. Tác động của các hợp chất lên thụ thể oxytoxin cho thấy sự khác biệt của từng loài, nhưng bản thân hormon oxytoxin giống hệt nhau ở các loài động vật có vú khác nhau. Tương tự, peptit vasopressin là giống nhau ở tất cả các động vật có vú (trừ thú có túi và lợn) và các hiệu ứng được truyền qua các thụ thể của nó cũng có thể cho thấy sự khác biệt của từng loài. Tác dụng giải lo âu của oxytoxin gây ra trong hệ thống thần kinh trung ương là đã biết (Neumann ID. *J Neuroendocrinol* 2008, 20(6): 858-65), do đó sự ức chế thụ thể oxytoxin trong hệ thần kinh trung ương có thể khơi mào cho chứng lo âu như là tác dụng phụ không mong muốn.

Ba thụ thể vasopressin được phân biệt, tất cả chúng là các thụ thể kết hợp G-protein. Thụ thể V1a (V1aR) được biểu hiện tập trung ở vỏ não, vùng hải mã và tuyến yên, ngoài ra ở gan, cơ trơn mạch máu, phổi, tử cung và tinh hoàn (Frank et al., *Eur J Pharmacol* 2008, 583:226-42). Các thụ thể V1b (V1bR) cũng có thể được tìm thấy ở vỏ não, vùng hải mã và tuyến yên, và ở ngoại vi, chúng đóng một vai trò quan trọng trong việc điều hòa tuyến tụy và tuyến thượng thận. Trái ngược với điều này, thụ thể V2 (V2R) chủ yếu tập trung ở ngoại vi, ở thận, nơi nó làm tăng sự tái hấp thu nước, do đó có tác dụng chống tiết niệu của vasopressin (Robben et al., *Am J Physiol Renal Physiol* 2007, 292(1): F253-60). Do đó, do thay đổi trong điều hòa cân bằng nước, tác động lên thụ thể V2 có thể gây ra tác dụng phụ không mong muốn.

Con đường truyền tín hiệu thứ cấp của các thụ thể V1a và V1b bao gồm sự thay đổi nồng độ Ca^{2+} nội bào thông qua phosphatidylinositol, trong khi các thụ thể V2 kích hoạt enzym xyclaza adenylat và ảnh hưởng đến mức cAMP (Gouzenes et al., *J Physiol* 1999, 517(Pt3):771-9; Tahara et al., *Pflugers Arch* 1999, 437(2):219-26).

Một vai trò quan trọng được gắn vào thụ thể V1a trong việc điều hòa nhịp sinh học. Một phần ba các tế bào thần kinh trong nhân trên chéo (*suprachiasmatic nucleus*: (SCN) thể hiện vasopressin và mARN (ARN thông tin) của các thụ thể V1a biểu hiện sự dao động hàng ngày ở vùng não này trong đó các giá trị cao nhất có thể được quan sát trong giờ đêm (de Vries và Miller, *Prog Brain Res* 1998, 119:3-20). Vasopressin cho thấy sự lưỡng tính giới tính trong việc gây ra các hiệu ứng hành vi, mặc dù thực tế

là sự phân bố và lượng mARN của V1aR không khác nhau ở nam và nữ (Szot et al., *Brain Res Mol Brain Res* 1994, 24(1-4):1-10). Các thử nghiệm trên chuột đã chỉ ra rằng, sự hấp thụ nước tăng lên trước thời gian ngủ của chúng được kích hoạt bởi đồng hồ bên trong của chúng chứ không phải nhu cầu sinh lý của chúng (Gizowski et al., *Nature* 2016, 537(7622):685-8). Rối loạn giấc ngủ là một triệu chứng kèm theo của bệnh tự kỷ (Glickman, *Neurosci Biobehav Rev* 2010, 34(5):755-68).

Vasopressin hoạt động như một chất điều biến thần kinh trong não, mức độ tăng cao của nó có thể được phát hiện trong amiđan khi bị stress (Ebner et al., *Eur J Neurosci* 2002, 15(2):384-8). Những tình huống căng thẳng trong cuộc sống như vậy được biết đến là làm tăng khả năng phát triển bệnh trầm cảm và chứng lo âu (Kendler et al., *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60(8):789-96; Simon et al., R*ecent Pat CNS Drug Discov*, 2008, 3(2):77-93; Egashira et al., *J Pharmacol Sci* 2009, 109(1):44-9; Bielsky et al., *Neuropsychopharmacology* 2004, 29(3):483-93). Biểu hiện của V1aR là cao trong não, đặc biệt là ở một số bộ phận của hệ thống biên, chẳng hạn như amiđan, vách ngăn bên và đồi hải mã đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của chứng lo âu. Chuột được làm bất hoạt bằng gen V1aR đực biểu hiện chứng lo âu giảm ở mê cung hình dấu cộng tăng cao, trường mở và các thử nghiệm hộp sáng-tối, nhưng những khác biệt này không thể được phát hiện ở con cái (Bielsky et al., *Behav Brain Res* 2005, 164(1):132-6).

Chuột được làm bất hoạt bằng gen V1aR đực không cho thấy sự khác biệt về kiểu hình trong các màn trình diễn vận động. Trong các thử nghiệm chu kỳ sáng-tối bình thường, chuột V1aR KO cho thấy không có sự khác biệt so với các con cùng loại hoang dã của chúng, tuy nhiên, trong các thử nghiệm được thực hiện trong bóng tối liên tục, nhịp sinh học của chuột bất hoạt V1a đã thay đổi đáng kể (Egashira et al., *Behav Brain Res* 2007, 178(1):123-7).

Chuột V1aR KO cho thấy hoạt tính đã được biến đổi trong thử nghiệm ức chế tiền-xung, trong thử nghiệm được chấp nhận là mô hình động vật thiếu hụt động cơ cảm giác quan sát thấy ở hầu hết bệnh nhân tâm thần phân liệt. Egashira và các đồng tác giả đã cho thấy chức năng giảm trong thử nghiệm tương tác xã hội, phù hợp để đo lường hành vi nhận thức xã hội của chuột V1aR KO ở cả hai giới, nhưng nó đã không

được quan sát sau khi điều trị bằng chất đối kháng (Bleickard et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 202:711-18).

Hai dạng đa hình vệ tinh liên quan đến tự kỷ có thể được xác định trong trường hợp các biến thể của gen AVPR1A mã hóa thụ thể V1a (Kim et al., *Mol Psychiatry* 2002, 7:503-7; Yirmiya et al., *Mol Psychiatry* 2006, 11:488-94; Yang et al., *Psychiatry Res*, 2010, 178(1):199-201; Yang et al., *Neurosci Lett* 2010, 479(3):197-200). Nó cũng để chỉ một kết nối di truyền làm thay đổi kích hoạt amiđan có thể được phát hiện ở những bệnh nhân mang hai alen nguy cơ trong gen V1aR. Những thụ thể được biến đổi này đã được chứng minh là có thể thay đổi ngưỡng kích hoạt của amiđan trong quá trình nhận diện khuôn mặt cảm xúc (Meyer-Lindenberg et al., *Mol Psychiatry* 2009, 14:968-75).

Dữ liệu tiền lâm sàng cũng hỗ trợ hiệu quả của chất đối kháng V1aR ở bệnh tự kỷ. Một mô hình động vật tự kỷ được sử dụng rộng rãi và được chấp nhận là nghiên cứu hành vi của những con chuột tiếp xúc với việc điều trị bằng valproat (valproate: VPA) trong tử cung. Hành vi xã hội giảm của động vật được điều trị bằng VPA có thể được đảo ngược bởi hợp chất đối kháng V1aR về mức bình thường. Trong một nghiên cứu hình ảnh cộng hưởng từ chức năng, người ta cũng phát hiện ra rằng các giá trị tái tưới máu giảm đã được phục hồi bởi chất đối kháng V1aR ở các vùng não khác nhau của động vật được điều trị bằng VPA. Chức năng giảm của vỏ não, lồi não dưới, đồi hải mã và vùng dưới đồi được tăng lên bằng cách điều trị bằng chất đối kháng V1aR, trong khi đó ở trần trung não bụng, vân và lồi não trên, tái tưới máu tăng cường đã được bình thường hóa bằng chất đối kháng V1aR (Grundschober et al., Poster trình bày tại *Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2014, Phoenix, USA). Vì lý do này, các hợp chất đối kháng V1aR cho thấy sự thâm nhập hàng rào máu não thuận lợi được mong đợi là thuận lợi.

Ảnh hưởng đến V1aR với các chất đối kháng phân tử nhỏ là một chiến lược đầy hứa hẹn để điều trị các loại tình trạng bệnh lý khác nhau của cơ quan sinh dục nữ (như, nhưng không bị giới hạn ở, chứng đau kinh, loạn chức năng tình dục), các tình trạng bệnh lý kéo dài trong việc kiểm soát huyết áp (như, nhưng không bị giới hạn ở, cao huyết áp và/hoặc suy tim mạn tính), các tình trạng bệnh lý do bài tiết vasopressin

không phù hợp (như, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh đái tháo nhạt, suy thận, hội chứng thận hư và bệnh xơ gan). Nó có thể được coi là một chiến lược đầy hứa hẹn khác trong việc điều trị chứng lo âu, bệnh trầm cảm, chứng gây hấn, và rối loạn hệ thần kinh trung ương khi mà một trong số các triệu chứng và/hoặc các triệu chứng của bệnh có thể liên quan đến ba bệnh sau hoặc biểu hiện bệnh đi kèm với chúng. Chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở rối loạn phổ tự kỷ (tự kỷ hoạt động tốt, hội chứng Asperger, rối loạn phát triển lan tỏa-Không được chỉ định khác (*Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified*: PDD-NOS), rối loạn phổ tự kỷ (*autism spectrum disorder*: ASD) và các dạng hội chứng khác nhau của nó: hội chứng mong manh X, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Rett, xơ cứng củ), rối loạn ám ảnh cưỡng bức (OCD), các dạng khác nhau của hội chứng Down và rối loạn stress sau chấn thương (PTSD). Chất đối kháng V1aR cũng thích hợp để điều trị các rối loạn hành vi gây hấn và/hoặc tính dễ kích ứng (như, nhưng không bị giới hạn ở bệnh nhân mắc ASD, hoặc mắc bệnh Huntington (HD) hoặc các dạng tâm thần phân liệt khác nhau), rối loạn tăng động hành vi (như, nhưng không giới hạn, rối loạn tăng động thiếu tập trung (*attention deficit hyperactivity disorder*: ADHD)), rối loạn nhận thức (như, nhưng không giới hạn ở chứng mất trí nhớ, rối loạn nhận thức nhẹ (*mild cognitive disorders*: MCI), suy giảm nhận thức liên quan đến tâm thần phân liệt (*cognitive impairment associated with schizophrenia*: CIAS) và bệnh Alzheimer), và các rối loạn thần kinh-tâm thần khác (như, nhưng không giới hạn, tâm thần phân liệt và các bệnh liên quan)

Nhiều đơn yêu cầu cấp sáng chế liên quan đến các chất đối kháng thụ thể V1a, ví dụ, Otsuka bộc lộ các dẫn xuất của dị vòng benzo (WO 95/034540 A1, WO 2009/001968 A1, WO 2011/052519 A1), Astellas Pharma (Yamanouchi) bộc lộ các dẫn xuất của benzodiazepin và triazol được ngưng tụ (WO 95/03305 A1, WO 01/87855 A1, WO 02/44179 A1), AbbVie bộc lộ các dẫn xuất oxindol (WO 2006/072458 A2, WO 2006/100082 A2), Bayer Pharma bộc lộ các dẫn xuất aryl- hoặc heteroaryltriazol (WO WO 2017/191107 A1, WO 2017/191114 A1). Các loại dẫn xuất chứa nhân benzoazulen khác nhau (WO 2005/068466 A1, WO 2006/021213 A2, WO 2006/021882 A1, WO 2011/114109 A1, WO 2011/128265 A1, WO 2011/141394 A1, WO 2014/127350 A1), spiroindolin và các dẫn xuất indolylcarbonyl (WO 97/15556

A1, WO 2007/009906 A1, WO 2007/014851 A2) cũng được mô tả là chất đối kháng thụ thể V1a.

Những phát triển lâm sàng đầu tiên coi thụ thể V1a là mục tiêu ngoại vi, do đó việc thâm nhập não kém có lợi trong việc phát triển các hợp chất. Chẳng hạn như hợp chất nhân indolin Sanofi, relcovaptan (SR-49059, WO 93/03013 A1), được phát triển cho đến khi thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2. Trong số các chỉ định được nghiên cứu là sinh non, đau vùng chậu quan sát được trong thời kỳ kinh nguyệt, chứng đau kinh (Brouard et al., *Br J Obstetr Gynaecol* 2000, 107:614-9), suy tim, cao huyết áp, và co thắt mạch vành, nhưng nó cũng đã được thử nghiệm là một chất chống ung thư trong ung thư biểu mô tế bào phổi nhỏ cho đến khi thử nghiệm lâm sàng cuối cùng được dừng lại vào năm 2003 (Serradeil-Le Gal et al., *Prog Brain Res* 2002, 139:197-210; AdisInsight: Relcovaptan - Thông tin cập nhật mới nhất: 03.10.2006 http://adisinsight.springer.com/drugs/800004942). Relcovaptan đã được phát triển lâm sàng từ năm 1993 và nó là công cụ *in vitro* được sử dụng thường xuyên nhất trong nghiên cứu V1aR (Tahara et al., *Br J Pharmacol* 2000, 129:131-9).

Pfizer đã nghiên cứu dẫn xuất triazol PF 00738245 (WO 2005/063754 A1) và hợp chất PF-184563 của nhân triazolobenzodiazepin (WO 2004/074291 A1) trong phát triển tiền lâm sàng cho chứng đau kinh, dựa trên dữ liệu đo được, đây là những chất đối kháng V1aR hiệu quả (Russell et al., *Eur. J Pharmacol*, 2011, 670(2): 347-355; Johnson et al., *Bioorg Med Chem Lett* 2011, 21:5684-7) nhưng sự phát triển của họ đã bị chấm dứt.

Bằng cách kiểm tra các tác dụng tác động lên hệ thần kinh trung ương, việc điều trị bệnh trầm cảm và chứng lo âu cũng đã được nâng lên như một lĩnh vực trị liệu mới. Hợp chất JNJ-17308616 của Johnson & Johnson chứa nhân spirobenzazepin là một trong những hợp chất đối kháng V1aR tác động vào hệ thần kinh trung ương đầu tiên (Bleickard et al., *Psychopharmacology (Berl.),* 2009, 202:711-18; WO 02/02531 A1) mà hiệu quả được chứng minh của nó trong một loạt các mô hình động vật khác nhau được sử dụng cho nghiên cứu về chứng lo âu: giảm đáng kể hành vi lo âu trong thử nghiệm mê cung hình dấu cộng tăng cao, thử nghiệm chôn vùi bằng đá cẩm thạch và trong tiếng kêu siêu âm tách ra của chuột con. Mặc dù nó được chứng minh là có

hiệu quả trong việc ảnh hưởng đến mê cung O tăng và phản ứng liếm có điều kiện, do tính ổn định trao đổi chất kém được đo ở loài gặm nhấm, hiệu quả của nó không tốt và chỉ đo được ở liều cao và do đó rất khó kiểm tra.

Các chất dẫn xuất azetidon đối kháng của Azevan SRX246 và SRX251 (còn được gọi là API246 hoặc API251, WO 03/031407 A2) cũng đã tiến đến giai đoạn thử nghiệm lâm sàng. Các thử nghiệm lâm sàng của SRX246 hiện cũng đang được tiến hành để điều trị chứng gây hấn, và rối loạn bùng nổ tức giận liên tục và khó chịu trong bệnh Huntington và rối loạn stress sau chấn thương, cũng như trong các mô hình hành vi của con người về chứng lo âu và sợ hãi (AdisInsight: SRX 246 - Thông tin cập nhật mới nhất: 16.02.2017 http://adisinsight.springer.com/drugs/800023656). Thử nghiệm lâm sàng được thực hiện với SRX251 để điều trị chứng đau kinh nhưng cả hai nghiên cứu Giai đoạn 1 đã bị dừng vào năm 2016 và tương tự như SRX246, nó cũng đã được điều tra về chứng gây hấn trong phát triển tiền lâm sàng (AdisInsight: SRX 251 - Thông tin cập nhật mới nhất: 04.11.2017 http://adisinsight.springer.com/drugs/800025117). SRX-246 và SRX-251 hoạt động trên thụ thể V1a của người và ở chuột, cả hai hợp chất đều có thể phát hiện được trong não với khoảng 100 lần nồng độ hiệu quả được phát hiện trong xét nghiệm gắn kết (Guillon et al., *Bioorg Med Chem* 2007, 15:2054-80; Fabio et al., *J Pharm Sci* 2013, 102(6):2033-43).

Hợp chất đối kháng V1aR của Vantia, VA 111913 chứa nhân pyrazolobenzodiazepin (WO 2010/097576 A1; AdisInsight: VA 111913 - Thông tin cập nhật mới nhất: 25.08.2015 http://adisinsight.springer.com/drugs/800028777) đã được thử nghiệm trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 để điều trị chứng đau kinh nhưng không có thông tin về sự phát triển của nó kể từ năm 2015.

Chất đối kháng V1aR của Otsuka, dẫn xuất quinolinon OPC 21268 (EP0382185A2; AdisInsight: OPC 21268 - Thông tin cập nhật mới nhất: 06.10.2006 http://adisinsight.springer.com/drugs/800000284) đã được kiểm tra chỉ định về tổn thương niêm mạc giai đoạn tiền lâm sàng, trong khi trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2, nó được nghiên cứu cho bệnh suy tim và cao huyết áp nhưng không có

thông tin về sự phát triển của nó kể từ năm 2015 (Yamamura et al., *Science* 1991, 252:572; Serradeil-Le Gal et al., *J Clin Invest* 1993, 92(1):224).

Khi kiểm tra thân não trong mẫu người chết, xác định vị trí chọn lọc các thụ thể V1a không liên quan đến thụ thể oxytoxin có thể được phát hiện trong nhân prepositus, có vai trò làm ổn định hướng nhìn của mắt (Freeman et al., *Soc Neurosci* 2017, 12 (2): 113 -123). Một kỹ năng cơ bản cần có cho hành vi xã hội của con người là nhận biết và theo dõi bằng mắt các thông tin liên quan đến sinh học (Klin et al., *Nature* 2009, 459: 257-63, Simion et al., PNAS 2008, 105 (2): 809-13). Công ty nghiên cứu V1aR tích cực nhất Hoffmann-La Roche đã đạt được nghiên cứu Giai đoạn 1 với dẫn xuất indol RO5028442 (RG-7713; WO 2007/006688 A1), trong đó có thể phát hiện ra tác động tích cực đến định hướng của kiểu mắt nhìn ở người (Umbricht et al., *Neuropsychopharmacology* 2017, 42 (9):1914-1923; AdisInsight: RG 7713 - Thông tin cập nhật mới nhất: 05.11.2015 http://adisinsight.springer.com/drugs/800043668). Các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 để điều trị bệnh tự kỷ hiện đang được tiến hành với balovaptan của nhân triazolobenzodiazepin (RG-7314, RO5285119; WO 2010/060836 A1; AdisInsight: RG 7314 - Thông tin cập nhật mới nhất: 10.09.2017 http://adisinsight.springer.com/drugs/800035102).

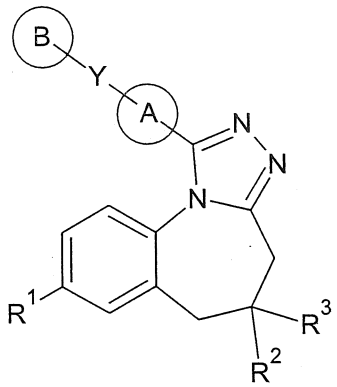
Mặc dù có rất nhiều hợp chất đối kháng V1aR và các nghiên cứu lâm sàng, nhu cầu y tế chưa được đáp ứng vẫn tồn tại để phát triển chất đối kháng V1aR phù hợp trong việc điều trị và/hoặc điều trị dự phòng các loại tình trạng bệnh lý khác nhau của cơ quan sinh dục nữ, tình trạng bệnh lý lâu dài trong kiểm soát huyết áp, tình trạng bệnh lý do bài tiết vasopressin không phù hợp, chứng lo âu, bệnh trầm cảm, chứng gây hấn, rối loạn hệ thần kinh trung ương khi mà một trong số các triệu chứng và/hoặc các triệu chứng của bệnh có thể liên quan đến chứng lo âu, bệnh trầm cảm, chứng gây hấn hoặc có bệnh đồng mắc với chúng (rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn ám ảnh cưỡng bức, các dạng khác nhau của hội chứng Down, rối loạn stress sau chấn thương), rối loạn hành vi gây hấn và/hoặc tính dễ kích ứng, rối loạn tăng động hành vi, rối loạn nhận thức hoặc các rối loạn thần kinh-tâm thần khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của các Tác giả sáng chế là tổng hợp các chất đối kháng thụ thể V1a có cấu trúc mới có các tính chất lý-hóa (ví dụ như hòa tan động học hoặc nhiệt động, ion hóa, tính ưa mỡ hoặc tính thấm) hoặc các tính chất dược phẩm (ví dụ như ổn định chuyển hóa, ức chế enzym CYP-450) tạo ra tính sinh khả dụng thích hợp, hấp thụ, phân phối, trao đổi chất, bài tiết (ADME: *absorption, distribution, metabolism, excretion*), thâm nhập màng hoặc thâm nhập hàng rào máu não.

Bất ngờ là, dẫn xuất 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin có công thức chung (I) mới này được điều chế để cho thấy profil hoạt tính đối kháng thụ thể V1ai.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I):



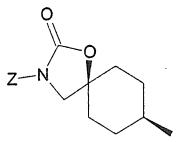
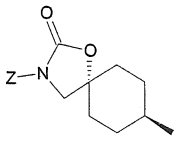
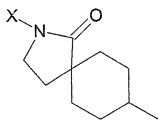
trong đó

vòng A là nhóm xycloalkyl hoặc heteroxyclyl;

Y là -O-, -C(O)-, -CH_2-, -NH-, -C_{1-4}alkyl-N(R^{18})- hoặc một liên kết nếu vòng B là có mặt; hoặc -N(C_{1-4}alkyl)$_2$, C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng halogen, nhóm C_{1-4}alkoxy hoặc halogen nếu vòng B là không có mặt;

vòng B là nhóm heteroaryl, aryl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế;

hoặc B-Y-A- cùng nhau là 3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin-1'-yl]; hoặc

 nhóm; hoặc  nhóm; hoặc  nhóm;

R^1 là hydro, halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, CF_3 hoặc CN;

R^2 là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

R^3 là nhóm NR^4R^5, OR^6 hoặc halogen;

hoặc R^2 và R^3 cùng nhau là nhóm $-O-(CH_2)_m-O-$, oxo hoặc =N-OH;

R^4 và R^5 độc lập là hydro; C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng OH, halogen, xycloalkyl, nhóm aryl hoặc NR^8R^9 tùy ý được thế; nhóm Cy^1; $C(O)R^7$; $-S(O_2)R^{10}$ hoặc C_{2-4}alkynyl;

hoặc R^4 và R^5 cùng nhau cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng;

R^6 là hydro; C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng OH, halogen, nhóm Cy^2, C_{1-4}alkoxy, $-S(O)_2-C_{1-4}$alkyl hoặc $NR^{11}R^{12}$; $C(O)R^{13}$; nhóm $Si(CH_3)_2$-*t*-butyl hoặc C_{2-4}alkynyl;

R^7 là C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, CN, halogen, Cy^3 hoặc $NR^{11}R^{12}$; nhóm C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkenyl, Cy^3 hoặc $N(C_{1-4}alkyl)_2$;

R^8 và R^9 độc lập là nhóm hydro, C_{1-4}alkyl hoặc $C(O)OR^{21}$;

R^{10} là nhóm C_{1-4}alkyl, OH hoặc $NR^{14}R^{15}$;

R^{11} và R^{12} độc lập là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

hoặc R^{11} và R^{12} cùng nhau cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng tùy ý được thế;

R^{13} là nhóm C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng nhóm CN hoặc $NR^{19}R^{20}$; nhóm Cy^3 hoặc $NR^{16}R^{17}$;

R^{14} và R^{15} độc lập là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

R^{16} và R^{17} độc lập là hydro, C_{1-4}alkyl, hoặc nhóm aryl tùy ý được thế;

hoặc R^{16} và R^{17} cùng nhau cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng;

R^{18} và R^{21} là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

R^{19} và R^{20} độc lập là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

Cy^1 là nhóm xycloalkyl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

Cy^2 là nhóm aryl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế;

Cy^3 là nhóm aryl, xycloalkyl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

X là nhóm C_{1-4}alkyl, aryl hoặc heteroaryl;

Z là nhóm C_{1-4}alkyl;

m là 2, 3, 4 hoặc 5

và/hoặc muối của nó và/hoặc isome dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học của nó và/hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) và/hoặc muối của nó và/hoặc chất đồng phân dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó làm hoạt chất.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (I) và/hoặc muối của nó và/hoặc chất đồng phân dị hình của nó và/hoặc chất

đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó, đến chất trung gian của quy trình điều chế và đến các chế phẩm hóa học và dược của dược phẩm chứa hợp chất này.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị cho động vật có vú, bao gồm cả người, mắc phải các bệnh trung tâm và/hoặc ngoại vi, trong đó, việc điều biến, tốt hơn là đối kháng thụ thể V1a có thể có tác dụng có lợi, trong đó hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối của nó và/hoặc chất đồng phân dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó hoặc lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của nó trong chế phẩm được sử dụng.

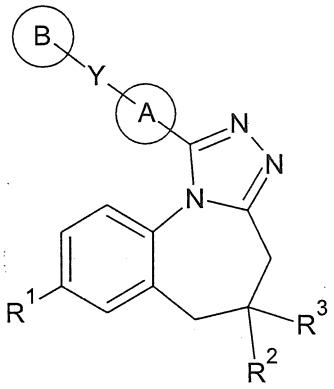
Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức chung (I) và/hoặc muối của nó và/hoặc chất đồng phân dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc tiền dược chất của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó trong việc sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh hoặc tình trạng liên quan đến chức năng thụ thể V1a.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chất điều biến thụ thể V1a, cụ thể là chất đối kháng thụ thể V1a. Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất hợp chất ức chế thụ thể V1a chọn lọc vì tính chọn lọc ít có khả năng gây ra tác dụng phụ không mong muốn. Một khía cạnh khác của sáng chế là đề xuất hợp chất có đặc tính hóa lý thuận lợi vì mong muốn các đặc tính hóa lý thuận lợi sẽ mang lại tính sinh khả dụng có lợi, ADME (hấp thụ, phân phối, chuyển hóa, bài tiết), thâm nhập màng hoặc thâm nhập qua hàng rào máu não của các hợp chất.

Do đó, hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế là chất đối kháng thụ thể V1a là các tác nhân trị liệu trung tâm và/hoặc ngoại vi để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng các tình trạng bệnh lý khác nhau của cơ quan sinh dục nữ, tình trạng bệnh lý lâu dài trong kiểm soát huyết áp, các tình trạng bệnh lý do sự bài tiết vasopressin không phù hợp, chứng lo âu, bệnh trầm cảm, hành vi gây hấn, rối loạn hệ thần kinh trung ương trong đó có một trong số các triệu chứng và/hoặc hội chứng của bệnh có thể liên quan đến chứng lo âu, bệnh trầm cảm, hành vi gây hấn hoặc biểu hiện bệnh đi kèm với chúng (rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn ám ảnh cưỡng bức, các dạng khác nhau của hội chứng Down, rối loạn stress sau chấn thương), rối loạn hành vi gây hấn và/hoặc chứng tính dễ kích ứng, rối loạn tăng động hành vi, rối loạn nhận thức hoặc rối loạn tâm thần-thần kinh khác.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I):



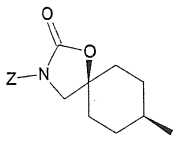
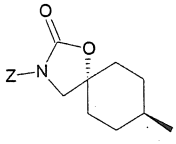
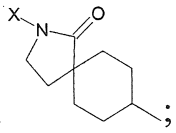
trong đó:

vòng A là nhóm xycloalkyl hoặc heteroxyclyl;

Y là -O-, -C(O)-, -CH_2-, -NH-, -C_{1-4}alkyl-N(R^{18})- hoặc liên kết nếu vòng B có mặt; hoặc -N(C_{1-4}alkyl)$_2$, C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng halogen, nhóm C_{1-4}alkoxy hoặc halogen nếu vòng B không có mặt;

vòng B là nhóm heteroaryl, aryl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế;

hoặc B-Y-A- cùng là 3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin-1'-yl]; hoặc

nhóm  ; hoặc nhóm  ; hoặc nhóm  ;

R^1 là hydro, halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, CF_3 hoặc CN;

R^2 là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

R^3 là nhóm NR^4R^5, OH^6 hoặc halogen;

hoặc R^2 và R^3 cùng là nhóm -O-$(CH_2)_m$-O-, oxo hoặc =N-OH;

R^4 và R^5 độc lập là hydro; C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, halogen, xycloalkyl, aryl hoặc NR^8R^9 tùy ý được thế; nhóm Cy^1; $C(O)R^7$; $S(O_2)R^{10}$ hoặc C_{2-4}alkynyl;

hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo thành dị vòng;

R^6 là hydro; C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, halogen, Cy^2, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy-$S(O)_2$ hoặc $NR^{11}R^{12}$; nhóm $C(O)R^{13}$; $Si(CH_3)_2$-*t*-butyl hoặc C_{2-4}alkynyl;

R^7 là C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, CN, halogen, Cy^3 hoặc $NR^{11}R^{12}$; nhóm C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkenyl, Cy^3 hoặc $N(C_{1-4}alkyl)_2$;

R^8 và R^9 độc lập là hydro, nhóm C_{1-4}alkyl hoặc $C(O)OR^{21}$;

R^{10} là nhóm C_{1-4}alkyl, OH hoặc $NR^{14}R^{15}$;

R^{11} và R^{12} độc lập là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

hoặc R^{11} và R^{12} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo thành dị vòng tùy ý được thế;

R^{13} là C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng nhóm CN hoặc $NR^{19}R^{20}$; nhóm Cy^3 hoặc $NR^{16}R^{17}$;

R^{14} và R^{15} độc lập là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

R^{16} và R^{17} độc lập là hydro, nhóm C_{1-4}alkyl, hoặc nhóm aryl tùy ý được thế;

hoặc R^{16} và R^{17} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo thành dị vòng;

R^{18} và R^{21} là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

R^{19} và R^{20} độc lập là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

Cy^1 là nhóm xycloalkyl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

Cy^2 là nhóm aryl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế;

Cy^3 là nhóm aryl, xycloalkyl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

X là nhóm C_{1-4}alkyl, aryl hoặc heteroaryl;

Z là nhóm C_{1-4}alkyl;

m bằng 2, 3, 4 hoặc 5

và/hoặc muối của chúng và/hoặc chất đồng phân hình học của chúng và/hoặc chất đồng phân lập thể của chúng và/hoặc chất đồng phân đối hình của chúng và/hoặc raxemat của chúng và/hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học của chúng và/hoặc tiền dược chất của chúng và/hoặc solvat của chúng và/hoặc hydrat của chúng và/hoặc chất đa hình của chúng.

Định nghĩa về các thuật ngữ chung được sử dụng ở đây, cho dù các thuật ngữ trong câu hỏi có được thể hiện riêng lẻ hay kết hợp với các nhóm khác được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ "nhóm xycloalkyl" để chỉ nhóm đứng một mình hoặc kết hợp với các nhóm khác thành nhóm carboxyclic có 3 đến 8 cạnh, tốt hơn là có 3 đến 6 cạnh, bão hòa hoặc chưa bão hòa, tốt hơn là nhóm carboxyclic bão hòa. Các ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Trong vòng A, tốt hơn là thuật ngữ "nhóm xycloalkyl" để chỉ nhóm carboxyclic có 4 đến 6 cạnh, bão hòa hoặc chưa bão hòa, tốt hơn là nhóm carboxyclic bão hòa. Các ví dụ bao gồm xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, tốt hơn nữa là xyclobutyl hoặc xyclohexyl. Tốt hơn nữa

là nhóm xyclohexyl. Tốt hơn là, thuật ngữ "nhóm xycloalkyl được thế" để chỉ nhóm xycloalkyl có sự thay thế halogen từng cặp.

Thuật ngữ "nhóm aryl" để chỉ nhóm đứng một mình hoặc kết hợp với các nhóm khác thành gốc carboxyclic thơm có 6 đến 14 cạnh, tốt hơn là gốc carboxyclic thơm có 6 đến 10 cạnh bao gồm ít nhất một vòng thơm hoặc hệ vòng ngưng tụ chứa ít nhất một vòng thơm. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, benzyl, naphtyl, biphenyl, anthryl, azulenyl hoặc indanyl. Tốt hơn nữa là nhóm phenyl.

Thuật ngữ "heteroxyclyl nhóm" để chỉ nhóm đứng một mình hoặc kết hợp với các nhóm khác thành nhân vòng có 3 đến 8 cạnh, tốt hơn là có 4 đến 7 cạnh, bão hòa hoặc chưa bão hòa, tốt hơn là nhân vòng bão hòa, một vòng, hai vòng, ngưng tụ và/hoặc được tạo cầu nối chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, oxiran, oxetan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, piperidin, pyrolidin, morpholin, piperazin, 1,3-oxazolidin, 1,3-thiazolidin, thiomorpholin 1,1-dioxit, azepan, 1-azabixyclo[2,2,2]octan và các hợp chất tương tự. Tốt hơn là pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl hoặc 1-azabixyclo[2,2,2]oct-3-yl. Tốt hơn nữa là piperidinyl hoặc piperazinyl.

Khi vòng A là heteroxyclyl, tốt hơn là heteroxyclyl để chỉ nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 N, trong đó vòng A được nối qua nitơ của vòng với Y hoặc với vòng triazol của nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidinyl, 1,3-diazetidinyl, pyrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepanyl, 1,3- hoặc 1,4-diazepanyl. Tốt hơn là, azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl hoặc piperazinyl. Tốt hơn nữa là piperidinyl.

Trong trường hợp của Cy^1 hoặc Cy^3, tốt hơn là dị vòng để chỉ nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 O, tốt hơn nữa là oxetan hoặc tetrahydropyran.

Khi "R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo thành dị vòng", tốt hơn là dị vòng để chỉ vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên

tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, tốt hơn nữa là pyrolidin, 3-oxazolidin, 1,3-thiazolidin, piperidin, piperazin, morpholinyl hoặc thiomorpholin-1,1-dioxit.

Khi "R^{11} và R^{12}", hoặc "R^{16} và R^{17} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo thành dị vòng", tốt hơn là dị vòng được chọn từ nhóm bao gồm morpholin-4-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 1,3-oxazolidin, 1,3-thiazolidin hoặc thiomorpholin-1,1-dioxit.

Thuật ngữ "nhóm heteroaryl" để chỉ nhóm đứng một mình hoặc kết hợp với các nhóm khác thành nhóm vòng thơm chứa vòng đơn có 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong đó nhóm có ít nhất một nhân dị vòng là thơm. "Mono-heteroaryl có 6 cạnh" để chỉ nhóm một vòng thơm là vòng đơn có 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, thiazinyl, oxazinyl và các nhóm tương tự. Nhóm mono-heteroaryl đơn được ưu tiên có 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 N. Vòng có 6 cạnh được ưu tiên là pyridinyl, tốt hơn nữa là pyridin-2-yl và pyridin-3-yl. Tốt hơn nữa là pyridin-2-yl. Thuật ngữ "mono-heteroaryl có 5 cạnh" để chỉ nhóm một vòng thơm là vòng đơn có 5 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N. Nhóm mono-heteroaryl có 5 cạnh được ưu tiên chứa 2 N và 1 O, 2 N và 1 S, 2 N, 1 N hoặc 1 S hoặc 1 N và 1 O. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiophenyl, furanyl, pyrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, 1H-pyrazolyl, triazolyl và các nhóm tương tự. Vòng có 5 cạnh được ưu tiên là isoxazol-3-yl và 1,3,4-oxadiazol-5-yl.

Trong trường hợp của Cy^1, tốt hơn là heteroaryl để chỉ mono-heteroaryl có 6 cạnh nhóm chứa 1 hoặc 2 N, tốt hơn nữa là pyridin, pyrimidin hoặc pyrazin.

Khi vòng B là nhóm heteroaryl tùy ý được thế, tốt hơn nếu nhóm heteroaryl là 3-clopyridin-2-yl, 3-metylpyridin-2-yl hoặc 5-metylisoxazol-3-yl.

Thuật ngữ "liên kết" để chỉ liên kết đơn, trong đó có chung một cặp điện tử giữa hai nguyên tử.

Thuật ngữ "nhóm C_{1-4}alkyl" để chỉ nhóm đứng một mình hoặc kết hợp với các nhóm khác thành gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhánh hoặc nhiều nhánh và cấu thành bởi 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm metyl, etyl, propyl, i-propyl (isopropyl), *n*-butyl, 2-butyl (*sec*-butyl) hoặc *t*-butyl (*tert*-butyl). Nhóm alkyl được ưu tiên là các nhóm cấu thành bởi 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Tốt hơn nữa là nhóm metyl, etyl và isopropyl. Tốt hơn nữa là nhóm metyl.

Thuật ngữ "nhóm C_{2-4}alkenyl" để chỉ nhóm đứng một mình hoặc kết hợp với các nhóm khác thành gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhánh hoặc nhiều nhánh có một liên kết đôi và cấu thành bởi 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vinyl, propen-1-yl, propen-2-yl, buten-1-yl hoặc buten-3-yl. Nhóm alkenyl được ưu tiên là các nhóm cấu thành bởi 2 đến 3 nguyên tử cacbon. Tốt hơn nữa là nhóm vinyl.

Thuật ngữ "nhóm C_{2-4}alkynyl" để chỉ nhóm đứng một mình hoặc kết hợp với các nhóm khác thành gốc hydrocacbon có một liên kết ba và cấu thành bởi 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, propynyl, propargyl, 1-butynyl, 2-butynyl và các nhóm tương tự. Nhóm alkynyl được ưu tiên là các nhóm cấu thành bởi ba nguyên tử cacbon. Tốt hơn nữa là nhóm propargyl.

Thuật ngữ "nhóm C_{1-4}alkoxy" để chỉ nhóm đứng một mình hoặc kết hợp với các nhóm khác thành nhóm -O-C_{1-4}alkyl, trong đó nhóm C_{1-4}alkyl là như được xác định trên đây. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, *t*-butoxy. Nhóm alkoxy được ưu tiên là metoxy, propoxy hoặc t-butoxy. Tốt hơn nữa là nhóm metoxy và *t*-butoxy.

Thuật ngữ "Boc" để chỉ nhóm đứng một mình hoặc kết hợp với các nhóm khác thành nhóm *t*-butoxycarbonyl.

Thuật ngữ "halogen" để chỉ nhóm đứng một mình hoặc kết hợp với các nhóm khác thành flo, clo, brom hoặc iot, tốt hơn là flo, clo hoặc brom, tốt hơn nữa là clo hoặc brom. Tốt hơn nữa là clo.

Thuật ngữ “được thế tùy ý" trên nguyên tử bất kỳ của nhóm liên quan để chỉ sự thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, nhóm oxo hoặc halogen. Ở đây, "một hoặc nhiều" nghĩa là từ một đến số thay thế cao nhất có thể, nghĩa là, thay thế từ một nguyên tử hydro đến thay thế tất cả các nguyên tử hydro. Tốt hơn là thay thế một, hai hoặc ba phần tử thế trên nguyên tử đã định. Tốt hơn nữa là thay thế một hoặc hai, hoặc một phần tử thế. Tốt hơn nữa là một thay thế cho nhóm aryl hoặc heteroaryl được thế. Tốt hơn là, cụm từ "C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng halogen” để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl có một, hai hoặc ba phần tử thế halogen trên nguyên tử bất kỳ của nhóm C_{1-4}alkyl, tốt hơn nữa là để chỉ nhóm metyl có ba phần tử thế halogen. Tốt hơn nữa là nhóm CF_3.

Thuật ngữ “muối” để chỉ muối dược dụng và/hoặc không dược dụng. Muối dược dụng để chỉ muối cộng axit và bazơ thông thường trong đó giữ được hiệu quả sinh học và tính chất của hợp chất có công thức chung (I) và có thể được tạo ra bằng các axit vô cơ hoặc hữu cơ hoặc các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ không độc thích hợp. Ví dụ về muối cộng axit bao gồm muối có nguồn gốc từ các axit vô cơ, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit sulphamic, axit photphoric, axit nitric và axit percloric và có nguồn gốc từ các axit hữu cơ khác nhau như, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, axit propionic, axit benzoic, axit glycolic, axit phenylaxetic, axit salixylic, axit malonic, axit maleic, axit oleic, axit pamoic, axit palmitic, axit benzensulfonic, axit toluensulfonic, axit metansulfonic, axit xitric, axit malic, axit lactic, axit glutamic, axit fumaric và các axit tương tự. Ví dụ về muối cộng bazơ là các muối có nguồn gốc từ amoni, kali-, natri- và amoni bậc bốn hydroxit như tetrametylamoni hydroxit. Các muối này thường có tính chất hòa tan thuận lợi hơn so với hợp chất được sử dụng để điều chế chúng và do đó phù hợp hơn để sử dụng trong quy trình điều chế, ví dụ, chế phẩm dạng lỏng hoặc nhũ tương. Muối không dược dụng có thể được ưu tiên để tinh chế và tách hợp chất có công thức chung (I) và do đó cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ “tiền dược chất” để chỉ dẫn xuất của hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế mà bản thân chúng không có tác dụng chữa bệnh nhưng chứa các nhóm như vậy mà, sau khi phân hủy hóa học hoặc chuyển hóa *in vivo* (biến nạp sinh học) trở thành “chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học” có đáp ứng với hiệu quả điều trị. Các nhóm phân hủy như vậy liên quan đến hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế,

đặc biệt là các nhóm thích hợp cho tiền dược chất, đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và cũng có thể áp dụng được cho hợp chất theo sáng chế (Rautio et al., *Nat Rev Drug Discov* 2008, 7:255-270).

Hợp chất có công thức chung (I) có thể tồn tại ở các dạng đồng phân hình học khác nhau. Ngoài ra, các hợp chất nhất định có công thức chung (I) có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng, do đó tồn tại ở dạng chất đồng phân lập thể và chất đồng phân không đối quang. Tất cả các hợp chất này, như chất đồng phân *cis*, chất đồng phân *trans*, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, raxemat, hỗn hợp không phải raxemic của chất đồng phân đối hình, chất đồng phân đối hình tinh khiết và về cơ bản tinh khiết cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Chất đồng phân đối hình về cơ bản tinh khiết chứa lên đến 5% khối lượng, tốt hơn là 2% khối lượng, tốt nhất là 1% khối lượng, của chất đồng phân đối hình đối diện tương ứng.

Chất đồng phân quang học có thể được điều chế bằng cách phân giải hỗn hợp raxemic bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ quang hoạt để tạo ra đồng phân không đối quang muối hoặc bằng cách tạo ra chất đồng phân không đối quang cộng hóa trị. Axit thích hợp bao gồm, ví dụ, axit tartaric, axit diaxetyltartaric, axit dibenzoyltartaric, axit ditoluoyltartaric và axit camphorsulfonic. Hỗn hợp đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ dựa trên sự khác biệt về vật lý và/hoặc hóa học của chúng, bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này như phương pháp sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Sau đó, các bazơ hoặc axit quang hoạt được giải phóng ra khỏi muối đồng phân không đối quang muối đã tách. Các phương pháp tách chất đồng phân quang học khác nhau bao gồm phương pháp sắc ký bất đối (ví dụ, cột HPLC bất đối) tùy ý được sử dụng bằng cách tạo dẫn xuất nhằm mục đích tối đa hóa việc tách chất đồng phân đối hình. Cột HPLC bất đối thích hợp là cột Diacel, như cột CHIRALPAK hoặc CHIRALCEL, có thể được lựa chọn thường xuyên như mong muốn. Khi áp dụng, việc tách bằng enzym được thực hiện bằng cách tạo dẫn xuất cũng có thể được sử dụng. Hợp chất quang hoạt có công thức chung (I) cũng có thể được điều chế bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu quang hoạt bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp bất đối mà không cần điều kiện phản ứng raxemat hóa.

Cấu hình tuyệt đối của các hợp chất bất đối được xác định bằng phương pháp VCD (quang phổ lưỡng sắc tròn dao động) được mô tả trong tài liệu (Freedman et al., *Chirality* 2003, *15*(9):743-58; Stephens et al., *Chirality* 2008, *20*:643-663) và/hoặc bằng thử nghiệm ^{1}H quang phổ NMR của cặp chất đồng phân không đối quang của hợp chất được tổng hợp từ các hợp chất bất đối (Seco et al., *J Org Chem* 1999, *64*:4669-4675; Seco et al., *Tetrahedron Asymmetry* 2001, *12*:2915-2925; Latypov et al., *J.Am.Chem.Soc.* 1998, *120*, 4741-4751).

Hợp chất có công thức chung (I) có thể tồn tại ở các dạng đa hình khác nhau. Như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hiện tượng đa hình là khả năng của hợp chất kết tinh ở nhiều dạng tinh thể, tức là ở dạng đa hình. Dạng đa hình của hợp chất cụ thể có thể được xác định bằng công thức hoặc thành phần hóa học giống hệt nhau và khác nhau về cấu trúc hóa học của chúng giống như cấu trúc tinh thể của hai hợp chất hóa học khác nhau.

Hợp chất có công thức chung (I) và muối của chúng cũng có thể có mặt dưới dạng solvat hoặc hydrat, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ "solvat" để chỉ tổ hợp không cộng hóa trị của dung môi và chất hòa tan. Thuật ngữ "hydrat" để chỉ tổ hợp không cộng hóa trị của dung môi và chất hòa tan.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) và/hoặc muối của chúng và/hoặc chất đồng phân hình học của chúng và/hoặc chất đồng phân lập thể của chúng và/hoặc chất đồng phân đối hình của chúng và/hoặc raxemat của chúng và/hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng và/hoặc tiền dược chất của chúng và/hoặc solvat của chúng và/hoặc hydrat của chúng và/hoặc chất đa hình của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm hóa học và chế phẩm dược của dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) và/hoặc muối của chúng và/hoặc chất đồng phân hình học của chúng và/hoặc chất đồng phân lập thể của chúng và/hoặc chất đồng phân đối hình của chúng và/hoặc raxemat của chúng và/hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng và/hoặc solvat của chúng và/hoặc hydrat của chúng và/hoặc chất đa hình của chúng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành các dạng bào chế dược khác nhau như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dạng bào chế rắn dùng qua đường miệng như viên nén (ví dụ, dùng qua khoang miệng, ngậm dưới lưỡi, viên sủi, nhai, phân tán qua đường miệng), viên nang, thuốc viên, thuốc hoàn, màng phân tán qua đường miệng, dạng hạt, dạng bột; chế phẩm dạng lỏng như dung dịch, nhũ tương, huyền phù, xi-rô, cồn ngọt, dạng giỏ; dạng bào chế dùng ngoài đường tiêu hóa như tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da; các dạng thuốc khác như thuốc nhỏ mắt, chế phẩm nhãn khoa dạng bán rắn, chế phẩm dùng cho da dạng bán rắn (như thuốc mỡ, kem, bột nhão), hệ thống điều trị qua da, thuốc đạn, viên nang dùng qua trực tràng, dung dịch dùng qua trực tràng, nhũ tương và huyền phù, v.v.

Một phương án theo sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng cho trẻ em như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch, xi-rô, cồn ngọt, huyền phù, bột để bào chế huyền phù, viên nén phân tán hoặc viên sủi, viên nén dạng nhai, viên nén phân tán trong miệng, viên nén hoặc viên nén được phủ, bột hoặc viên sủi qua đường miệng, viên nang.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng bản thân các phương pháp đã biết như trộn thông thường, hòa tan, nhũ hóa, tạo huyền phù, tạo vi nang, đông lạnh, ép đùn và tạo cầu, cán màng, phủ màng, tạo hạt, tạo viên nang, tạo viên bọc đường hoặc ép.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế theo cách thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều tá dược chấp nhận được về sinh lý, bao gồm chất gắn kết, thúc đẩy việc đưa hoạt chất vào các dạng dược dụng. Dạng bào chế thích hợp phụ thuộc vào kiểu dùng được chọn. Kỹ thuật và tá dược bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật đều có thể được sử dụng

Các tá dược có thể dùng được trong bào chế có thể được chọn từ các loại sau như, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất độn của viên nén và viên nang, chất gắn kết của viên nén và viên nang, chất giải phóng thuốc cải biến, chất gây rã, chất trượt, chất bôi trơn, chất làm ngọt, chất che vị, chất điều vị, nguyên liệu phủ, chất hoạt động bề mặt, chất làm ổn định, chất bảo quản, hoặc chất chống oxy hóa, chất tạo đệm, chất tạo

phức, chất thấm ướt hoặc chất nhũ hóa, muối để điều chỉnh áp suất thẩm thấu, tá dược đông khô, chất tạo vi nang, nguyên liệu thuốc mỡ, chất tăng cường độ thấm, chất hòa tan, dung môi, vật liệu thuốc đạn, chất tạo huyền phù. Các tá dược dược dụng thích hợp có thể là, ví dụ, tinh bột, xenluloza vi tinh thể, bột talc, glucoza, lactoza, gelatin, silic đioxit, bột talc, magie stearat, natri stearat, glyxerol monostearat, dẫn xuất xenluloza, natri clorua, glyxerol, propylen glycol, nước, etanol và các tá dược tương tự.

Phương án khác theo sáng chế mô tả việc sử dụng chất gắn kết cụ thể có thể cải thiện độ hòa tan, tính hòa tan, độ thấm, khả năng hấp thụ hoặc tính sinh khả dụng của hoạt chất như, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyme ưa nước, tá dược ép đùn nóng chảy, chất hoạt động bề mặt, chất tạo đệm, chất tạo phức, chất nhũ hóa, tá dược đông khô, chất gây rã, chất tạo vi nang, chất tăng cường độ thấm, chất hòa tan, đồng dung môi, chất tạo huyền phù.

Tá dược được mô tả trên đây và các phương pháp điều chế khác nhau chỉ là các ví dụ đại diện. Các nguyên liệu và kỹ thuật xử lý khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng có thể được sử dụng.

Thuật ngữ "bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến chức năng thụ thể V1a" hoặc "bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến quá trình điều biến trung tâm và/hoặc ngoại vi, tốt hơn là sự đối kháng của thụ thể V1a" để chỉ bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ nhóm bao gồm tình trạng bệnh lý khác nhau của cơ quan sinh dục nữ, tình trạng bệnh lý lâu dài trong kiểm soát huyết áp, tình trạng bệnh lý do bài tiết vasopressin không phù hợp, chứng lo âu, bệnh trầm cảm, chứng gây hấn, rối loạn của hệ thần kinh trung ương trong đó một trong số các triệu chứng và/hoặc hội chứng của bệnh có thể liên quan đến chứng lo âu, bệnh trầm cảm, chứng gây hấn hoặc có bệnh đồng mắc với chúng (rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn ám ảnh cưỡng bức, các dạng khác nhau của hội chứng Down, rối loạn stress sau chấn thương), rối loạn hành vi gây hấn và/hoặc tính dễ kích ứng, rối loạn tăng động hành vi, rối loạn nhận thức hoặc các rối loạn thần kinh-tâm thần khác.

Các tình trạng bệnh lý khác nhau của cơ quan sinh dục nữ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng đau kinh (nguyên phát và/hoặc thứ phát) hoặc rối loạn chức năng tình dục.

Tình trạng bệnh lý kéo dài trong kiểm soát huyết áp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tăng huyết áp và/hoặc suy tim mãn tính.

Tình trạng bệnh lý do bài tiết vasopressin không phù hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đái tháo nhạt, suy thận, hội chứng thận hư hoặc bệnh xơ gan.

Các rối loạn của hệ thần kinh trung ương trong đó một trong số các triệu chứng và/hoặc hội chứng của bệnh có thể liên quan đến chứng lo âu, bệnh trầm cảm, chứng gây hấn hoặc có bệnh đồng mắc với chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rối loạn phổ tự kỷ (tự kỷ hoạt động tốt, hội chứng Asperger, rối loạn phát triển lan tỏa - Không xác định khác (Not Otherwise Specified) (PDD-NOS), chứng rối loạn phổ tự kỷ (ASD) và các dạng hội chứng khác nhau của nó: hội chứng fragile X, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Rett, bệnh xơ cứng củ), rối loạn ám ảnh cưỡng bức (OCD), các dạng khác nhau của hội chứng Down và rối loạn stress sau chấn thương (PTSD).

Các rối loạn hành vi gây hấn và/hoặc tính dễ kích ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ASD, bệnh Huntington hoặc các dạng khác của chứng tâm thần phân liệt.

Các rối loạn tăng động hành vi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rối loạn tăng động giảm chú ý.

Rối loạn nhận thức bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng mất trí nhớ, rối loạn nhận thức nhẹ, chứng suy giảm nhận thức liên quan đến chứng tâm thần phân liệt hoặc bệnh Alzheimer.

Các rối loạn tâm thần-thần kinh khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng tâm thần phân liệt và các bệnh liên quan.

Theo một phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến chức năng thụ thể V1a hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến quá trình điều biến trung tâm và/hoặc ngoại vi, tốt hơn là sự đối kháng của thụ thể V1a để chỉ rối loạn phổ tự kỷ.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến chức năng thụ thể V1a, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị và/hoặc điều trị dự phòng, tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là người, dùng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức chung (I) và/hoặc muối của chúng và/hoặc chất đồng phân hình học của chúng và/hoặc chất đồng phân lập thể của chúng và/hoặc chất đồng phân đối hình của chúng và/hoặc raxemat của chúng và/hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng và/hoặc tiền dược chất của chúng và/hoặc solvat của chúng và/hoặc hydrat của chúng và/hoặc chất đa hình của chúng một mình hoặc với ít nhất một tá dược dược dụng ở dạng dược phẩm.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị đối tượng, tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là người, mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ nhóm bao gồm tình trạng bệnh lý khác nhau của cơ quan sinh dục nữ, tình trạng bệnh lý lâu dài trong kiểm soát huyết áp, tình trạng bệnh lý do bài tiết vasopressin không phù hợp, chứng lo âu, bệnh trầm cảm, chứng gây hấn, rối loạn của hệ thần kinh trung ương trong đó một trong số các triệu chứng và/hoặc hội chứng của bệnh có thể liên quan đến chứng lo âu, bệnh trầm cảm, chứng gây hấn hoặc có bệnh đồng mắc với chúng (rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn ám ảnh cưỡng bức, các dạng khác nhau của hội chứng Down, rối loạn stress sau chấn thương), rối loạn hành vi gây hấn và/hoặc tính dễ kích ứng, rối loạn tăng động hành vi, rối loạn nhận thức hoặc rối loạn thần kinh-tâm thần khác, hoặc kết hợp của các bệnh này. Phương pháp điều trị này bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị bệnh như vậy, tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là người, dùng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức chung (I) và/hoặc muối của chúng và/hoặc chất đồng phân hình học của chúng và/hoặc chất đồng phân lập thể của chúng và/hoặc chất đồng phân đối hình của chúng và/hoặc raxemat của chúng và/hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng và/hoặc tiền dược chất của chúng và/hoặc solvat của chúng và/hoặc hydrat của chúng và/hoặc chất đa hình của chúng. Phương pháp điều trị này có thể bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị bệnh như vậy, tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là người, dùng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của dược phẩm

chứa hợp chất có công thức chung (I) và/hoặc muối của chúng và/hoặc chất đồng phân hình học của chúng và/hoặc chất đồng phân lập thể của chúng và/hoặc chất đồng phân đối hình của chúng và/hoặc raxemat của chúng và/hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng và/hoặc tiền dược chất của chúng và/hoặc solvat của chúng và/hoặc hydrat của chúng và/hoặc chất đa hình của chúng.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức chung (I) và/hoặc muối của chúng và/hoặc chất đồng phân hình học của chúng và/hoặc chất đồng phân lập thể của chúng và/hoặc chất đồng phân đối hình của chúng và/hoặc raxemat của chúng và/hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng và/hoặc tiền dược chất của chúng và/hoặc solvat của chúng và/hoặc hydrat của chúng và/hoặc chất đa hình của chúng để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến chức năng thụ thể V1a.

Thuật ngữ "việc điều trị" để chỉ việc làm thuyên giảm tình trạng bệnh lý cụ thể, khử bỏ hoặc giảm một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh lý, làm chậm hoặc khử bỏ sự tiến triển của tình trạng bệnh, và ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự tái phát của tình trạng bệnh lý của bệnh nhân hoặc đối tượng đã mắc bệnh hoặc được chẩn đoán mắc bệnh. "Ngăn ngừa" (hoặc điều trị dự phòng hoặc trì hoãn sự xuất hiện của bệnh) thường được thực hiện bằng cách dùng thuốc theo cách giống hoặc tương tự như khi nó được dùng cho bệnh nhân mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đã phát triển.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị" để chỉ lượng hoạt chất dẫn đến việc điều trị, chữa bệnh, ngăn ngừa hoặc cải thiện bệnh hoặc tình trạng bệnh lý hoặc tác dụng phụ, và làm giảm sự tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý so với đối tượng tương ứng không tiếp nhận lượng như vậy. Thuật ngữ này cũng bao gồm lượng hữu hiệu để tăng cường chức năng sinh lý bình thường. Để sử dụng trong trị liệu, hợp chất có công thức chung (I) và/hoặc chất đồng phân hình học của chúng và/hoặc chất đồng phân lập thể của chúng và/hoặc chất đồng phân đối hình của chúng và/hoặc raxemat của chúng và/hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng và/hoặc tiền dược chất của chúng và/hoặc solvat của chúng và/hoặc hydrat của chúng và/hoặc chất đa hình của chúng cũng như muối dược dụng bất kỳ của chúng có thể được dùng với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị dưới dạng hóa chất thô. Ngoài ra, hoạt chất có thể

được bào chế sẵn dưới dạng dược phẩm. Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị chính xác của hợp chất có công thức chung (I) và/hoặc muối của chúng và/hoặc chất đồng phân hình học của chúng và/hoặc chất đồng phân lập thể của chúng và/hoặc chất đồng phân đối hình của chúng và/hoặc raxemat của chúng và/hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng và/hoặc tiền dược chất của chúng và/hoặc solvat của chúng và/hoặc hydrat của chúng và/hoặc chất đa hình của chúng phụ thuộc vào một số yếu tố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, độ tuổi và trọng lượng cơ thể của đối tượng (bệnh nhân) được điều trị, loại bệnh chính xác cần điều trị và mức độ nghiêm trọng của nó, bản chất của sản phẩm thuốc và đường dùng thuốc.

Thuật ngữ "động vật có vú" để chỉ thành viên bất kỳ của lớp "Mammalia" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, người.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) và/hoặc muối của chúng và/hoặc chất đồng phân hình học của chúng và/hoặc chất đồng phân lập thể của chúng và/hoặc chất đồng phân đối hình của chúng và/hoặc raxemat của chúng và/hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng và/hoặc tiền dược chất của chúng và/hoặc solvat của chúng và/hoặc hydrat của chúng và/hoặc chất đa hình của chúng thích hợp để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến quá trình điều biến trung tâm và/hoặc ngoại vi, tốt hơn là sự đối kháng của thụ thể V1a.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế hoặc với một hoặc nhiều hoạt chất khác (ví dụ, thuốc an thần, thuốc tâm thần, thuốc chống tăng huyết áp, thuốc chống co thắt, thuốc chống động kinh, hoặc các thuốc khác) ở động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, người, mắc bệnh trung tâm và/hoặc ngoại vi, trong đó quá trình điều biến trung tâm và/hoặc ngoại vi, tốt hơn là sự đối kháng của thụ thể V1a có lợi trong điều trị.

Thuốc an thần bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc chống loạn thần, thuốc an thần, và thuốc ngủ an thần hoặc thuốc ngủ.

Thuốc chống loạn thần bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc chống loạn thần điển hình và không điển hình, như phenothiazin với mạch bên béo (chlorpromazine, promazine, levomepromazine, acepromazine, trifluproazine,

ciamemazine, chlorproethazine, protipendyl), phenothiazin được dẫn xuất piperazin (dixyrazine, flufenazine, perazine, perfenazine, prochlorperazine, thiopropazate, trifluoperazine, acetophenazine, thioproperazine, butaperazine, perazine), phenothiazin được dẫn xuất piperidin (periciazine, thioridazine, mesoridazine, pipothiazine), thioxanthenes (chlorprothixene, clopenthixole, flupentixol, thiothixene, zuclopenthixol), dẫn xuất butyrophenone (haloperidol, triflupidol, melperone, moperone, pipamperone, bromperidol, benperidol, droperidol, timiperone, fluanisone), dẫn xuất diphenylbutylpiperidin (fluspirilene, penfluridol, pimozide), dẫn xuất diazepine-, oxazepine- hoặc thiazepine (clozapine, olanzapine, clotiapine, quetiapine, loxapine, azenapine), dẫn xuất indole (sertindole, ziprasidone, lurazidone, molindone, oxipertine), dẫn xuất benzamit (sulpiride, sultropride, tiapride, remoxipride, amisulpride, veralipride, nemonapride, verasulpiride) hoặc các thuốc khác (risperidone, aripiprazole, cariprazine, brexpiprazole, metoclopramide, mosapramine, iloperidone, paliperidone, amoxapine, amperoside, perospirone, carpipramine, clocapramine, tetrabenazine, lithi).

Thuốc an thần bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzodiazepin (diazepam, chlorodiazepoxide, medazepam, oxazepam, kali chlorazepate, lorazepam, adinazolam, bromazepam, clobazam, ketazolam, prazepam, alprazolam, halazepam, pinazepam, camazepam, nordazepam, fludiazepam, etyl loflazepate, etizolam, clotiazepam, coxazolam, tophizopam), dẫn xuất diphenylmetan (hydroxyzine, captodiame), carbamat (meprobamate, emilcamate, mebutamate), dẫn xuất dibenzobixyclooctadien (benzoquinone), azaspirode-dion (buspirone), các chất khác (mefenoxalone, gedocarnil, etifoxine, fabomotizole, trimethosine), dẫn xuất tác động bằng cách làm tăng ức chế qua trung gian $GABA_A$ hoặc hợp chất tác động lên thụ thể serotonin, và các chất tác động kiểu GABA khác (như $GABA_A$ α5 NAM, ví dụ, basmisanil, $GABA_A$ α5 PAM, ví dụ, RG7816).

Thuốc ngủ an thần hoặc thuốc ngủ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, barbiturat (pentobarbital, amobarbital, butobarbital, barbital, aprobarbital, secobarbital, talbutal, vinylbital, vinbarbital, xyclobarbital, heptabarbital, reposal, methohexitol, hexobarbital, thiopental, ethallobarbital, allobarbitol, proxibarbital), aldehyt (chloral hydrat, chloralodol, axetylglyxinamit chloral hydrat, dichloralphenazone, paraldehyt),

benzodiazepin (flurazepam, nitrazepam, flunitrazepam, estazolam, triazolam, lormetazepam, temazepam, midazolam, brotizolam, quazepam, loprazolam, doxefazepam, cinolazepam), dẫn xuất piperidindion (glutethimide, methyprylon, pyrithyldione), dẫn xuất xyclopyrolon benzodiazepin (zopiclone, zolpidem, zaleplon, eszopiclone), chất đối kháng thụ thể melatonin (melatonin, ramelteon) hoặc các thuốc ngủ và thuốc giảm đau khác (methaqualone, clomethiazole, bromisoval, carbromal, scopolamine, propiomazine, triclofos, ethchlorvynol, Valerianae Radix, hexapropymate, bromua, apronal, valnoctamide, metylpentynol, niaprazine, dexmedetomidine).

Thuốc hưng phấn tâm thần bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc kích thích tâm thần hoặc thuốc chống trầm cảm.

Thuốc kích thích tâm thần bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc kích thích thần kinh giao cảm tác động trung ương (amphetamine, dexamphetamine, methamphetamine, metylphenidate, pemoline, fencamfamine, modafinil, phenozolone, atomoxetine, phenetilline, dexmetylphenidate, lysdexamfetamine), thuốc tăng cường trí nhớ hoặc các thuốc kích thích tâm thần khác (cafein, propentofylline, meclofenoxate, pyritinol, piracetam, deanol, fipexide, citocoline, oxiracetam, pirisudanol, linopirdine, nizofenone, aniracetam, acetylcarnitine, idebenone, prolintane, pipradrol, pramiracetam, adrafinil, vinpocetine, tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine, ipidachrine, memantine, mebicar, phenibut).

Thuốc chống trầm cảm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc ức chế tái hấp thu monoamin không chọn lọc (desipramine, imipramine, imipramin oxit, clomipramine, opipramol, trimipramine, lofepramine, dibenzepine, amitriptyline, nortriptyline, protriptyline, doxepin, iprindole, melitracene, butriptyline, dosulepin, amoxapine, dimetacrine, amineptin, maprotiline, quinupramine), thuốc điều hòa và thuốc kích thích serotonin (vilazodone, vortioxetine), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (zimeldine, fluoxetine, paroxetine, sertraline, alaproclate, fluvoxamine, etoperidone, citalopram, escitalopram), thuốc ức chế monoamin oxidaza có nguồn gốc từ hydrazit không chọn lọc (isocarboxazide, nialamide, phenelzine, tranylcypromine, iproniazid, iprocloside), thuốc ức chế monoamin oxidaza không

hydrazit (moclobemide, toloxatone) hoặc các thuốc khác (oxitriptan, tryptophan, mianserin, nomifensin, trazodone, nefazodone, minaprine, bifemelane, viloxazine, oxaflozane, mirtazapine, medifoxamine, tianeptine, pivagabine, venlafaxine, milnacipran, reboxetine, pyrazidol, duloxetine, agomelatine, desvenlafaxine, bupropion, gepirone, chiết phẩm thảo dược Hyperici herba).

Thuốc chống tăng huyết áp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc phong bế thụ thể β, thuốc lợi tiểu thiazit, chất ức chế enzym chuyển hóa kích thích tố tăng huyết áp, thuốc đối kháng canxi, chất đối kháng thụ thể kích thích tố tăng huyết áp (losartan), alkaloit của Rauwolfia (rescinnamine, reserpine, deserpidine, methoserpidine, bietaserpine), metyldopa, imidazoline thuốc đối kháng thụ thể (clonidine, guanfacine, tolonidine, moxonidine, rilmenidine), thuốc chống adrenalin phong bế hạch (trimetaphan dẫn xuất sulfoni, amin mecamylamin bậc hai và bậc ba), thuốc chống adrenalin tác động ngoại vi, thuốc phong bế thụ thể alpha-adrenalin (prazosin, indoramin, trimazosin, doxazosin, urapidil), dẫn xuất guanidin (betanidine, guanethidine, guanoxane, debrisoquine, guanoclor, guanazodine, guanoxabenz), thuốc tác động lên cơ trơn động mạch, dẫn xuất thiazit diazoxit, dẫn xuất hydrazinophthalazin (dihydralazin, hydralazin, endralazin, cadralazin), dẫn xuất pyrimidin minoxidil, dẫn xuất nitroferrixyanit nitroprussit, dẫn xuất guanidin pinacidil, alkaloit veratrum không phải của Rauwolfia, metyrosin ức chế tyrosin hydroxylaza, chất ức chế MAO pargyline, chất đối kháng serotonin ketanserin, hoặc các thuốc chống tăng huyết áp khác (bosentan, ampbrisentan, sitaxentan, macitentan, riociguat) và hỗn hợp của các thuốc này với thuốc lợi tiểu.

Thuốc co thắt hoặc thuốc chống co thắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc giãn cơ ngoại biên, alkaloit nhựa, dẫn xuất colin, các thuốc giãn cơ amoni bậc bốn khác (pancuronium, gallamine, vecuronium, atracurium, hexafluronium, pipecuronium bromua, doxacurium clorua, fazadinium bromua, rocuronium bromua, mivacurium bromua, cisatracurium, độc tố botulinum), thuốc giãn cơ hệ thần kinh trung ương, este của axit carbamic (phenprobamate, carisoprodol, metocarbamol, styramate, febarbamate), dẫn xuất oxazol-, thiazin- và triazin (chlormezanone, chlorzoxazone), các ete liên quan đến thuốc kháng histamin (orphenadrine, guaifenesin) và các thuốc histamin khác (như chất đối kháng thụ thể/chất chủ vận

nghịch histamin H_3e.g. ciproxifan, thioperamide, pitolisant, clobenpropit, ABT-239, conessine, A-349,821, betahistine), các thuốc tác động trung ương khác (baclofen, arbaclofen, tizanidine, pridinol, tolperisone, thiocolchicoside, mephenesin, tertazepam, xyclobenzaprine, phenyramidol), thuốc giãn cơ tác động trực tiếp dantrolene và dẫn xuất của nó, hợp chất tác động bằng cách làm tăng mức ức chế qua trung gian $GABA_A$ hoặc làm giảm tính dẫn của Na^+ (phenytoin, carbamazepine, lamotrigine, VPA), dẫn xuất của axit gamma-aminobutyric vigabatrin, gabapentin), các thuốc GABA khác (như $GABA_B$ PAM, ví dụ, ADX71441), este với nhóm amino bậc ba (oxyphencyclimine, camylofin, mebeverine, trimebutine, rociverine, dixycloverine, dihexyverine, difemerine, piperidolate), hợp chất amoni bậc bốn (benzilone, glycopyrronium, oxyphenonium, penthienate, propantheline, otilonium bromua, methantheline, tridihexethyl, isopropamide, hexocyclium, poldine, mepenzolate, bevonium, pipenzolate, diphemanil, emetonium iodua, tiemonium iodua, prifinium bromua, timepidium bromua và fenpiverinium), amit với amin bậc ba (astra 1397, nicofetamide, tiropramide), papaverine và dẫn xuất của nó (drotaverine, moxaverine, etaverine), thuốc tác động lên thụ thể serotonin (alosetron, tegaserod, cilansteron, prucalopride), các thuốc khác của rối loạn đường dạ dày-ruột chức năng (fenpiprane, diisopromine, chlorbenzoxamine, pinaverium, fenoverine, idanpramine, proxazole, alverine, trepibutone, isometheptene, caroverine, phloroglucinol, silicones, trimetyldiphenylpropylamine), dẫn xuất sucxinimit (ethosuximit, phensuximit, mesuximide) hoặc alkaloit của cây cà dược và dẫn xuất của chúng (atropine, hyoscyamine, butylscopolamine, metylatropine, metylscopolamine, fentonium, cimetropium bromua).

Thuốc chống động kinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, barbiturat và dẫn xuất của chúng (metylphenobarbital, phenobarbital, primidone, barbexaclone, metharbital), dẫn xuất hydantoin (ethotion, phenytoin, amino(diphenylhydantoin) axit valeric, mephenytoin, fosphenytoin), dẫn xuất oxazolidin (paramethadione, trimethadione, ethadion), dẫn xuất sucxinimit (ethosuximit, phensuximit, mesuximide), dẫn xuất benzodiazepin clonazepam, dẫn xuất carboxamit (carbamazepine, oxcarbazepine, rufinamide), dẫn xuất của axit béo (axit valproic, valpromide, axit aminobutyric, vigabatrin, progabide, tiagabine) và các thuốc chống

động kinh khác (sultiame, phenacemide, lamotrigine, felbamate, topiramate, gabapentin, pheneturide, levetiracetam, zonisamide, pregabalin, stiripentol, lacosamide, carisbamate, retigabine, brivaracetam, beclamide).

Các chất khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dược phẩm (men vi sinh, chất hỗ trợ tiêu hóa/tiêu hóa, chiết phẩm thảo dược), vitamin (cả dạng hòa tan trong nước lẫn dạng hòa tan trong chất béo như, nhưng không chỉ giới hạn ở, vitamin A, D3, E, K, B1, B5, B6, B12, C hoặc dẫn xuất của chúng) và chất bổ sung dinh dưỡng (coenzym, ví dụ, Q10, flavonoit, ví dụ, resveratrol, lexithin, các axit béo chưa bão hòa, bao gồm các axit béo ω-3 và ω-6).

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế isoenzym phosphodiesteraza 5 (PDE5), chất cho nitric oxit, chất ức chế xyclooxygenaza, các chất đối kháng thụ thể V1a khác (như balovaptan) hoặc L-arginin để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến chức năng thụ thể V1a.

Dược phẩm kết hợp có thể chứa hợp chất theo sáng chế cùng với hoạt chất khác ở dạng đơn liều hoặc riêng biệt. Dược phẩm kết hợp có thể được dùng đồng thời, riêng biệt hoặc lần lượt.

Dạng bào chế thích hợp bao gồm dạng dùng qua đường miệng, trực tràng, niêm mạc, đường ruột; dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm trong tủy cũng như tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm mạch trực tiếp, tiêm màng bụng, tiêm trong mũi hoặc tiêm nội nhãn và thuốc nhỏ mắt.

Theo cách khác, hợp chất có thể được dùng khu trú và không phải nội hấp, ví dụ, bằng cách tiêm trực tiếp hợp chất vào thận hoặc tim, thường ở dạng dược phẩm giải phóng cải biến. Ngoài ra, thuốc có thể được dùng trong hệ thống chất mang đích, ví dụ, trong liposom được tạo nang kháng thể đặc hiệu mô. Liposom vận chuyển hoạt chất có chọn lọc đến cơ qua đích hấp thụ nó.

Dược phẩm có thể được dùng theo nhiều cách khác nhau và ở các dạng dược phẩm. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với tá dược

được dụng, ở dạng đơn liều hoặc đa liều. Liều cần thiết để đạt được hiệu quả điều trị thích hợp có thể rất khác nhau và phải luôn phù hợp với nhu cầu cá nhân liên quan đến giai đoạn bệnh, tình trạng bệnh lý và cân nặng của bệnh nhân cần điều trị, và độ nhạy với hoạt chất, phác đồ liều lượng, và số lần điều trị hàng ngày.

Để dùng đơn giản, tốt hơn là dược phẩm cấu thành bởi đơn vị liều lượng chứa lượng thuốc được dùng một lần, hoặc lượng nhỏ của nó, một nửa, một phần ba, một phần tư. Đơn vị liều lượng như vậy là, ví dụ, viên nén có thể được bào chế có một nửa hoặc một phần tư rãnh để tạo điều kiện chia đôi hoặc chia bốn viên nén để đo lượng thuốc cần thiết.

Dược phẩm chứa hoạt chất theo sáng chế thường chứa trong khoảng từ 0,01 đến 500 mg hoạt chất cho mỗi đơn vị liều lượng. Tất nhiên cũng có thể lượng hoạt chất trong mỗi dược phẩm vượt quá giới hạn nêu trên hoặc cao hơn hoặc thấp hơn.

Các nhóm hợp chất có công thức chung (I) được ưu tiên hơn nữa là các nhóm trong đó mỗi phương án của vòng A, vòng B, X, Y, Z, R^1-R^{21}, Cy^1-Cy^3 và m được mô tả dưới đây tùy ý được kết hợp. Hỗn hợp bất kỳ theo các phương án được ưu tiên, được ưu tiên hơn hoặc được ưu tiên nhất của vòng A, vòng B, X, Y, Z, R^1-R^{21}, Cy^1-Cy^3 hoặc m như được xác định dưới đây cũng là các nhóm hợp chất có công thức (I) được ưu tiên, được ưu tiên hơn và được ưu tiên nhất.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, vòng A trong hợp chất có công thức chung (I) là vòng cacbon bão hòa có 4 đến 6 cạnh.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, vòng A trong hợp chất có công thức chung (I) là xyclobutyl hoặc xyclohexyl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên hơn nữa theo sáng chế, vòng A trong hợp chất có công thức chung (I) là xyclohexyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, vòng A trong hợp chất có công thức chung (I) là nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 N, trong đó vòng A được nối qua nitơ của vòng với Y.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, vòng A trong hợp chất có công thức chung (I) là nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 N, trong đó vòng A được nối qua nitơ của vòng với vòng triazol của nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, vòng A trong hợp chất có công thức chung (I) là azetidinyl, 1,3-diazetidinyl, pyrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepanyl, 1,3- hoặc 1,4-diazepanyl, trong đó vòng A được nối qua nitơ của vòng với Y.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, vòng A trong hợp chất có công thức chung (I) là azetidinyl, 1,3-diazetidinyl, pyrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepanyl, 1,3- hoặc 1,4-diazepanyl, trong đó vòng A được nối qua nitơ của vòng với vòng triazol của nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, vòng A trong hợp chất có công thức chung (I) là azetidin-1,3-diyl, piperidin-1,4-diyl hoặc piperazin-1,4-diyl, trong đó vòng A được nối qua nitơ của vòng với Y hoặc với vòng triazol của nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, vòng B trong hợp chất có công thức chung (I) là nhóm aryl tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, vòng B trong hợp chất có công thức chung (I) là phenyl tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, vòng B trong hợp chất có công thức chung (I) là nhóm heteroxyclyl tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, vòng B trong hợp chất có công thức chung (I) là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl hoặc azabixyclo[2,2,2]octyl tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên hơn nữa theo sáng chế, vòng B trong hợp chất có công thức chung (I) là tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, pyrolidin-1-yl, pyrolidin-1-yl-2-on, piperidin-1-yl, 4-metyl-piperazin-1-yl, morpholin-4-yl hoặc 1-azabixyclo[2,2,2]oct-3-yl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, vòng B trong hợp chất có công thức chung (I) là nhóm heteroaryl tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, vòng B trong hợp chất có công thức chung (I) là nhóm mono-heteroaryl đơn có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, vòng B trong hợp chất có công thức chung (I) là pyridinyl, pyrimidinyl hoặc isoxazolyl tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên hơn nữa theo sáng chế, vòng B trong hợp chất có công thức chung (I) là pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, 3-clopyridin-2-yl, 3-metyl-pyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl hoặc 5-metyl-isoxazol-3-yl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên nhất theo sáng chế, vòng B trong hợp chất có công thức chung (I) là pyridin-2-yl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I) là -O-, nếu vòng B có mặt.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I) là -C(O)-, nếu vòng B có mặt.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I) là $-CH_2-$, nếu vòng B có mặt.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I) là -NH-, nếu vòng B có mặt.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I) là $-C_{1-4}$alkyl-$N(R^{18})$-, nếu vòng B có mặt.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I) là liên kết đơn, nếu vòng B có mặt.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I) là -N(C_{1-4}alkyl)$_2$, C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng halogen, nhóm C_{1-4}alkoxy hoặc halogen, nếu vòng B không có mặt.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I) là C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc nhóm C_{1-4}alkoxy, nếu vòng B không có mặt.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I) là nhóm C_{1-3}alkyl, nếu vòng B không có mặt.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên hơn nữa theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I) là nhóm metyl, etyl, hoặc propyl, nếu vòng B không có mặt.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I) là nhóm C_{1-3}alkoxy, nếu vòng B không có mặt.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên hơn nữa theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I) là nhóm metoxy hoặc etoxy, nếu vòng B không có mặt.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I) là nhóm CF_3, nếu vòng B không có mặt.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I), nếu vòng B không có mặt, để chỉ một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm -N(C_{1-4}alkyl)$_2$, C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng halogen, nhóm C_{1-4}alkoxy và halogen.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I), nếu vòng B không có mặt, để chỉ một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm dimetylamin, C(O)OC_{1-4}alkyl và CF_3.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I), nếu vòng B không có mặt, để chỉ hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng halogen, nhóm C_{1-4}alkoxy và halogen.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I), nếu vòng B không có mặt, để chỉ hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, CF_3 và flo.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên hơn nữa theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I), nếu vòng B không có mặt, để chỉ hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm metyl, etyl, propyl, metoxy, etoxy, CF_3 và flo.

Trong trường hợp nhất định, theo các phương án được ưu tiên hơn theo sáng chế, Y trong hợp chất có công thức chung (I), nếu vòng B không có mặt, để chỉ hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm metyl, etyl, propyl, metoxy và etoxy.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), vòng A là xyclobutyl hoặc xyclohexyl, Y để chỉ một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm -N(C_{1-4}alkyl)$_2$, -C(O)OC_{1-4}alkyl, CF_3 và halogen và vòng B không có mặt.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), vòng A là xyclobutyl hoặc xyclohexyl, Y để chỉ hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng halogen, nhóm C_{1-4}alkoxy và halogen và vòng B không có mặt.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), vòng A là xyclobutyl hoặc xyclohexyl, Y là -O- hoặc liên kết và vòng B là phenyl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, 1-azabixyclo[2,2,2]oct-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, 3-clo-pyridin-2-yl, 3-metylpyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl hoặc 5-metylisoxazol-3-yl tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên hơn nữa theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), vòng A là xyclohexyl, Y là -O- và vòng B là pyridin-2-yl,

pyridin-3-yl, 3-clo-pyridin-2-yl, 3-metylpyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl hoặc 5-metylisoxazol-3-yl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên nhất theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), vòng A là xyclohexyl, Y là -O- và vòng B là pyridin-2-yl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), vòng A là azetidin-1,3-diyl, piperidin-1,4-diyl hoặc piperazin-1,4-diyl, trong đó vòng A được nối qua nitơ của vòng với Y hoặc với vòng triazol của nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin, Y là -O- hoặc liên kết và vòng B là phenyl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, 1-azabixyclo[2,2,2]oct-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, 3-clo-pyridin-2-yl, 3-metylpyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl hoặc 5-metylisoxazol-3-yl tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên hơn nữa theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), vòng A là piperidin-1,4-diyl hoặc piperazin-1,4-diyl, trong đó vòng A được nối qua nitơ của vòng với Y hoặc với vòng triazol của nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin, Y là -O- hoặc liên kết và vòng B là pyridin-2-yl hoặc pyridin-3-yl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), vòng A là xyclobutyl, xyclohexyl hoặc pyrolidinyl, Y là -C(O)- và vòng B là pyrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, 4-metyl-piperazinyl hoặc pyridin-3-yl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, B-Y-A- trong hợp chất có công thức chung (I) cùng là 3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin-1'-yl], 1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-2-on-8-yl được thế ở vị trí 3 bằng C_{1-4}alkyl hoặc 2-azaspiro[4,5]decan-1-on-8-yl được thế ở vị trí 2 bằng C_{1-4}alkyl, aryl hoặc heteroaryl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, B-Y-A- trong hợp chất có công thức chung (I) cùng là 3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin-1'-yl], (5S,8S)-3-metyl-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-2-on-8-yl, (5R,8R)-3-metyl-1-oxa-3-

azaspiro[4,5]decan-2-on-8-yl, (5*R*,8*R*)--2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-1-on hoặc (5*S*,8*S*)-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-1-on.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, R^1 trong hợp chất có công thức chung (I) là hydro.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, R^1 trong hợp chất có công thức chung (I) là halogen.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, R^1 trong hợp chất có công thức chung (I) là clo, brom hoặc flo.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên hơn nữa theo sáng chế, R^1 trong hợp chất có công thức chung (I) là clo.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, R^1 trong hợp chất có công thức (I) là C_{1-4}alkyl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, R^1 trong hợp chất có công thức chung (I) là metyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, R^1 trong hợp chất có công thức chung (I) là C_{1-4}alkoxy.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, R^1 trong hợp chất có công thức chung (I) là metoxy.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, R^1 trong hợp chất có công thức chung (I) là CF_3.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, R^1 trong hợp chất có công thức chung (I) là CN.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl, R^3 là nhóm NR^4R^5, OR^6 hoặc halogen.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là C_{1-4}alkyl, R^3 là nhóm NR^4R^5, OR^6 hoặc halogen.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, OR^6 hoặc halogen.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5 hoặc OR^6 và cấu hình tuyệt đối của cacbon ở vị trí 5 trong nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin là (*R*).

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5 hoặc OR^6 và cấu hình tuyệt đối của cacbon ở vị trí 5 trong nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin là (*S*).

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5 hoặc OR^6.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 và R^5 là hydro.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm C_{1-4}alkyl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm isopropyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 và R^5 là nhóm C_{1-4}alkyl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 và R^5 độc lập là nhóm metyl, etyl hoặc isopropyl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên hơn nữa theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 và R^5 là nhóm metyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm C_{1-4}alkyl được thế OH.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm hydroxymetyl hoặc hydroxyetyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm C_{1-4}alkyl được thế halo.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm C_{1-2}alkyl được thế triflo.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm metyl-xyclopropyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm metyl hoặc etyl được thế 4-flophenyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là C_{1-4}alkyl được

thế bằng nhóm NR^8R^9, trong đó R^8 và R^9 độc lập là hydro, nhóm C_{1-4}alkyl hoặc nhóm $C(O)OR^{21}$.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là C_{1-4}alkyl được thế bằng nhóm NR^8R^9, trong đó R^8 là hydro, R^9 là nhóm $C(O)OR^{21}$.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là C_{1-4}alkyl được thế bằng nhóm NR^8R^9, trong đó R^8 và R^9 độc lập là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm aminometyl hoặc -etyl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm dimetylamino-metyl hoặc -etyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là Cy^1.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 4,4-diflo-xyclohexyl, oxetan-2-yl hoặc tetrahydropyranyl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là pyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl hoặc pyrazin-2-yl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm $C(O)R^7$, trong đó R^7 là nhóm metyl, etyl hoặc isopropyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm $C(O)R^7$, trong đó R^7 là C_{1-4}alkyl được thế bằng nhóm OH, CN, halogen, Cy^3 hoặc $NR^{11}R^{12}$.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm $C(O)R^7$, trong đó R^7 là nhóm metyl, etyl hoặc isopropyl được thế bằng OH, CN hoặc triflo.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm $C(O)R^7$, trong đó R^7 là metyl hoặc etyl được thế bằng $NR^{11}R^{12}$ nhóm, trong đó R^{11} và R^{12} độc lập là hydro hoặc metyl hoặc R^{11} và R^{12} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo thành morpholin-4-yl hoặc 4-metyl-piperazin-1-yl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm $C(O)R^7$, trong đó R^7 là nhóm aminometyl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm $C(O)R^7$, trong đó R^7 là nhóm dimetylaminometyl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm $C(O)R^7$, trong đó R^7 là metyl được thế phenyl và/hoặc NH_2.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm $C(O)R^7$, trong đó R^7 là nhóm *t*-butoxy.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm $C(O)R^7$, trong đó R^7 là nhóm vinyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm $C(O)R^7$, trong đó R^7 là nhóm Cy^3.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm $C(O)R^7$, trong đó R^7 là 4-flophenyl, xyclopropyl, xyclobutyl, dihalo-xyclobutyl hoặc xyclohexyl, oxetanyl, tetrahydropyran-4yl, 4-metyl-piperidinyl, hoặc 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm $C(O)R^7$, trong đó R^7 là nhóm dimetylamino.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro hoặc metyl, R^5 là $-S(O_2)R^{10}$, trong đó R^{10} là nhóm metyl, OH, NH_2, NH-*t*-butyl hoặc dimetylamino.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl, R^5 là nhóm C_{2-4}alkynyl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 là nhóm metyl, R^5 là nhóm propargyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm NR^4R^5, trong đó R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo thành dị vòng có 4 đến 7 cạnh chứa tùy ý một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là NR^4R^5, trong đó R^4 và R^5 cùng với nguyên tử

N mà chúng được gắn vào tạo thành pyrolidin, piperidin, piperazin, morpholin, 1,3-oxazolidin, 1,3-thiazolidin hoặc thiomorpholin-1,1-oxit.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là hydro.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là nhóm metyl, etyl hoặc isopropyl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên hơn nữa theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là nhóm metyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là nhóm C_{1-4}alkyl được thế OH- hoặc halogen.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là nhóm metyl hoặc etyl được thế clo hoặc flo.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là nhóm xyclopropyl-metyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là C_{1-4}alkyl được thế bằng nhóm C_{1-4}alkoxy.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là nhóm metoxy-etyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là C_{1-4}alkyl được thế bằng nhóm C_{1-4}alkyl-$S(O)_2$.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là nhóm metylsulfonyl-etyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là metyl hoặc etyl được thế bằng nhóm $NR^{11}R^{12}$, trong đó R^{11} và R^{12} độc lập là hydro hoặc metyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là metyl hoặc etyl được thế bằng $NR^{11}R^{12}$, trong đó R^{11} và R^{12} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo thành morpholin-4-yl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là nhóm dimetylamino-etyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là $C(O)R^{13}$, trong đó R^{13} là nhóm C_{1-4}alkyl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là $C(O)R^{13}$, trong đó R^{13} là metyl, etyl hoặc *t*-butyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là $C(O)R^{13}$, trong đó R^{13} là nhóm C_{1-4}alkyl được thế bằng CN.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là $C(O)R^{13}$, trong đó R^{13} là xyanometyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là $C(O)R^{13}$, trong đó R^{13} là nhóm C_{1-4}alkyl được thế bằng nhóm $NR^{19}R^{20}$.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là $C(O)R^{13}$, trong đó R^{13} là nhóm dimetylamino-metyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là $C(O)R^{13}$, trong đó R^{13} là nhóm Cy^3.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là $C(O)R^{13}$, trong đó R^{13} là nhóm xycloalkyl được thế halo hai lần.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là $C(O)R^{13}$, trong đó R^{13} là $NR^{16}R^{17}$, trong đó R^{16} và R^{17} độc lập là hydro, C_{1-4}alkyl hoặc aryl tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là $C(O)R^{13}$, trong đó R^{13} là $NR^{16}R^{17}$, trong đó R^{16} và R^{17} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo thành piperidin hoặc pyrolidin.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là $Si(CH_3)_2$-*t*-butyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là nhóm C_{2-4}alkynyl.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm OR^6, trong đó R^6 là nhóm propargyl.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là C_{1-4}alkyl, R^3 là nhóm NR^4R^5 hoặc OR^6.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là C_{1-4}alkyl, R^3 là nhóm OR^6.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), một trong số R^2 và R^3 là metyl hoặc isopropyl gốc kia là OR^6, trong đó R^6 là hydro.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro và R^3 là halogen.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro và R^3 là flo.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là nhóm C_{1-4}alkyl và R^3 là halogen.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 và R^3 cùng là $-O-(CH_2)_m-O-$ và m = 2, 3 hoặc 4.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên hơn nữa theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 và R^3 cùng là $-O-(CH_2)_m-O-$ và m = 2.

Theo các phương án nhất định được ưu tiên theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 và R^3 cùng là nhóm oxo.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 và R^3 cùng là nhóm =N-OH

Mặc dù sáng chế đã được mô tả liên quan đến các phương án nhất định, các phương án nhất định được ưu tiên, các phương án được ưu tiên hơn, các phương án được ưu tiên nhất, nó không dự định giới hạn phạm vi của sáng chế ở các dạng cụ thể được nêu, mà ngược lại, nó dự định bao hàm các lựa chọn thay thế, cải biến, và dạng tương đương như vậy như có thể được bao gồm trong nội dung và phạm vi của sáng

chế như được xác định bằng các phần mô tả của sáng chế. Ví dụ về các yêu cầu bảo hộ thay thế đề cập đến hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm:

(1) Hợp chất có công thức chung (I) như được mô tả trên đây, hoặc theo phương án khác bất kỳ.

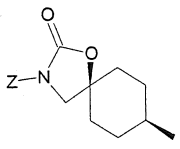
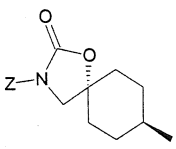
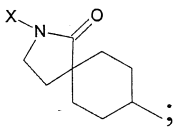
(2) Hợp chất như được mô tả trong mục (1), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^1 là hydro, flo, clo, brom, nhóm metyl, metoxy, CF_3 hoặc CN.

(3) Hợp chất như được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (2), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó:

vòng A là carboxyclic bão hòa có 3 đến 6 cạnh hoặc dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 N;

vòng B là nhóm mono-heteroaryl có 5- hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, vòng cacbon thơm có 6 đến 10 cạnh, hoặc dị vòng bão hòa, một vòng, hai vòng, ngưng tụ và/hoặc được tạo liên kết cầu có 4 đến 7 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N;

hoặc B-Y-A- cùng là 3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin-1'-yl]; hoặc

nhóm  ; hoặc nhóm  ; hoặc nhóm  ;

X là nhóm isopropyl;

Z là nhóm metyl.

(4) Hợp chất như được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó vòng B là mono-heteroaryl có 6 cạnh tùy ý được thế, phenyl, hoặc dị nhân một vòng, bão hòa có 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N.

(5) Hợp chất như được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (4), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó Y là -O-, -C(O)-, $-CH_2-$, -NH-, $-C_{1-4}$alkyl-$N(R^{18})$- hoặc là liên kết đơn nếu vòng B có mặt và R^{18} là hydro hoặc nhóm metyl.

(6) Hợp chất như được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (5), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó vòng A là nhóm carboxyclic bão hòa có 4 đến 6 cạnh hoặc dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 N được gắn qua nitơ của vòng với Y hoặc với vòng triazol của nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

(7) Hợp chất như được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (6), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó vòng A là nhóm xyclohexyl, Y là -O-, vòng B là pyridin-2-yl và R^1 là clo.

(8) Hợp chất như được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (6), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó vòng A là piperidin, piperazin, hoặc pyrolidin, Y là -O-, -C(O)-, $-CH_2-$, hoặc liên kết đơn, vòng B là pyridin, piperidin, tetrahydrofuran, hoặc tetrahydropyran và R^1 là clo.

(9) Hợp chất như được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó Y là $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $C(O)OC_{1-4}$alkyl, C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng halogen, nhóm C_{1-4}alkoxy hoặc halogen và vòng B không có mặt.

(10) Hợp chất như được mô tả trong mục (9), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó vòng A là nhóm carboxyclic bão hòa có 4 đến 6 cạnh.

(11) Hợp chất như được mô tả trong mục (10), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó Y là một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $C(O)OC_{1-4}$alkyl, C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng halogen, nhóm C_{1-4}alkoxy và halogen.

(12) Hợp chất như được mô tả trong mục (10), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó Y là hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng halogen, nhóm C_{1-4}alkoxy và halogen.

(13) Hợp chất như được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (12), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^2 là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl và R^3 là nhóm NR^4R^5.

(14) Hợp chất như được mô tả trong mục (13), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^2 là hydro.

(15) Hợp chất như được mô tả trong mục (14), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^4 và R^5 độc lập là hydro; $C(O)R^7$; C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng OH, halogen, xycloalkyl, nhóm aryl hoặc nhóm NR^8R^9 tùy ý được thế.

(16) Hợp chất như được mô tả trong mục (15), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^4 và R^5 là hydro.

(17) Hợp chất như được mô tả trong mục (15), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm C_{1-4}alkyl.

(18) Hợp chất như được mô tả trong mục (15), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^4 và R^5 là nhóm C_{1-4}alkyl.

(19) Hợp chất như được mô tả trong mục (15), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^4 là hydro, R^5 là nhóm $C(O)R^7$.

(20) Hợp chất như được mô tả trong mục (14), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^4 là hydro, R^5 là Cy^1.

(21) Hợp chất như được mô tả trong mục (14), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl, R^5 là nhóm $S(O_2)R^{10}$.

(22) Hợp chất như được mô tả trong mục (14), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo thành dị vòng có 4 đến 7 cạnh chứa tùy ý 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N.

(23) Hợp chất như được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (12), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^2 là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl; R^3 là nhóm OR^6.

(24) Hợp chất như được mô tả trong mục (23), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^2 là hydro.

(25) Hợp chất như được mô tả trong mục (24), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^6 là hydro.

(26) Hợp chất như được mô tả trong mục (24), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^6 là nhóm C_{1-4}alkyl.

(27) Hợp chất như được mô tả trong mục (24), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^6 là nhóm $C(O)R^{13}$.

(28) Hợp chất như được mô tả trong theo mục bất kỳ trong số các mục từ (13) đến (27), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó cấu hình tuyệt đối của cacbon ở vị trí 5 trong nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin là (*R*).

(29) Hợp chất như được mô tả trong theo mục bất kỳ trong số các mục từ (13) đến (27), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó cấu hình tuyệt đối của cacbon ở vị trí 5 trong nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin là (*S*).

(30) Hợp chất như được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (12), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^2 và R^3 cùng là nhóm $-O-(CH_2)_m-O-$, oxo hoặc =N-OH, m bằng 2, 3, 4 hoặc 5.

(31) Hợp chất như được mô tả trong mục (30), hoặc theo phương án khác bất kỳ, trong đó R^2 và R^3 cùng là nhóm $-O-(CH_2)_m-O-$ và m bằng 2.

Nhóm được ưu tiên của hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế là, ví dụ, hợp chất và/hoặc muối và/hoặc solvat và/hoặc hydrat và/hoặc chất đa hình và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học và/hoặc tiền dược chất của chúng dưới đây:

1. *tert*-butyl [8-clo-1-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl] carbamat,
2. 8-clo-1-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

3. *N*-[8-clo-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]axetamit,
4. *N*-(8-clo-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl)-2-metylpropanamit,
5. *tert*-butyl {8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat,
6. 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
7. (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
8. (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
9. *N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}axetamit,
10. *N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}glyxinamit,
11. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}glyxinamit,
12. *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}glyxinamit,
13. (2*S*)-2-amino-*N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-phenylaxetamit,
14. (2*R*)-2-amino-*N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-phenylaxetamit,
15. *N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-hydroxyaxetamit,
16. 3-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-1,1-dimetylure,
17. *N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-N^2,N^2-dimetylglyxinamit,
18. *N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}metansulfonamit,

19. *N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-*N*-metylmetannsulfonamit,
20. *N'*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-*N*,*N*-dimetylsulfamit,
21. 8-clo-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
22. 8-clo-*N*,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
23. 8-clo-*N*-etyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
24. 8-clo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
25. (5*S*)-8-clo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
26. (5*R*)-8-clo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
27. 8-clo-*N*-xyclobutyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
28. 8-clo-*N*-(oxetan-3-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
29. 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
30. 8-clo-*N*-(4,4-difluorxyclohexyl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
31. 8-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin hydroclorua,
32. 8-metoxy-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
33. *tert*-butyl {1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat,
34. 1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin hydroclorua,

35. *N*,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
36. *N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
37. 8-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
38. 8-metyl-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin,
39. 8-bromo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin,
40. 8-bromo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin,
41. 8-clo-1-(3,3-difloxyclobutyl)-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
42. 8-clo-1-(4,4-difloxyclohexyl)-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
43. 8-clo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
44. 8-clo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
45. 8-bromo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin,
46. 8-bromo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin,
47. 1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8'-(triflometyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
48. 1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,
49. 1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,
50. 5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

51. 5-(xyclopropylmetoxy)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
52. 5-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
53. 8'-clo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
54. 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,
55. 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,
56. (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,
57. (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,
58. 8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
59. 5-(xyclopropylmetoxy)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
60. 2-({8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}oxy)-*N*,*N*-dimetyletanamin,
61. 8'-clo-1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
62. 8'-bromo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin],
63. 1'-[t*rans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
64. 8-bromo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,
65. 8-bromo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,
66. 1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin]-8'-carbonitril,

67. (5*S*)-8-clo-*N*,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
68. (5*S*)-*N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}axetamit,
69. 8'-clo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-ylmetyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
70. [*trans*-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)xyclohexyl](pyrolidin-1-yl)metanon,
71. 8-clo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,
72. 8-clo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,
73. *(cis)*-8-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-3-metyl-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-2-on,
74. 8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
75. (*trans*)-8-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-3-metyl-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-2-on,
76. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-*N*-metylmetansulfonamit,
77. (5*S*)-8-clo-*N*-etyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
78. (5*S*)-8-clo-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
79. 8'-clo-1'-[1-(pyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
80. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-4-flobenzamit,
81. 8'-bromo-1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
82. 5-(propan-2-ylamino)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-8-carbonitril trifloaxetat,

83. (5*S*)-8-clo-*N*-(4-flobenzyl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
84. 1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-8'-carbonitril,
85. [*trans*-4-(8'-bromo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin]-1'-yl)xyclohexyl](piperidin-1-yl)metanon,
86. metyl *trans*-4-(8-bromo-5-oxo-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexancarboxilat,
87. 8-bromo-1-[*trans*-4-(piperidin-1-ylcarbonyl)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,
88. 8'-clo-1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
89. 1'-[*trans*-4-(piperidin-1-ylcarbonyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-8'-carbonitril,
90. 8'-clo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
91. 8-bromo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,
92. [*trans*-4-(8-bromo-5-hydroxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexyl](piperidin-1-yl)metanon,
93. 8-bromo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,
94. 1'-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
95. *tert*-butyl [1-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-8-clo-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat,
96. 8'-flo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
97. (5*S*)-8-clo-*N*-(4-flobenzyl)-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

98. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}prop-2-enamit,
99. (5*R*)-8-clo-*N*-etyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
100. (5*R*)-8-clo-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
101. (5*R*)-8-clo-*N*,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
102. 1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,
103. (5*S*)-8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
104. (5*R*)-8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
105. 8-clo-5-(propan-2-yloxy)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
106. 8'-clo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxepan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
107. 1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,
108. [*trans*-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)xyclohexyl](morpholin-4-yl)metanon
109. 5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
110. 8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,
111. 8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,
112. *tert*-butyl {8-clo-1-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat,
113. 8-clo-1-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

114. 8-clo-1-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
115. (5*r*,8*r*)-8-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-1-on,
116. (5*r*,8*r*)-8-(8-clo-5-hydroxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-1-on,
117. (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5-(pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
118. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2,2-dimetylpropanamit,
119. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}xyclopropancarboxamit,
120. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-metylpropanamit,
121. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}xyclobutancarboxamit,
122. (5*S*)-8-clo-5-(morpholin-4-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
123. *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2,2-dimetylpropanamit,
124. *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-metylpropanamit,
125. *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}xyclobutancarboxamit,
126. *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}xyclopropancarboxamit,
127. (5*S*)-8-clo-5-(piperidin-1-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
128. (5*S*)-*N*-(butan-2-yl)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
129. (5*s*,8*s*)-8-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-1-on,

130. 8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
131. 8-clo-5-etoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
132. (5*R*)-8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
133. (5*S*)-8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
134. 8-flo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
135. 8-clo-*N*-(propan-2-yl)-1-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
136. 2-({8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}oxy)etanol,
137. (5*S*)-8-clo-*N*,*N*-diethyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
138. 8-clo-*N*-metyl-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
139. *tert*-butyl {8-clo-1-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat,
140. *tert*-butyl 4-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)piperidin-1-carboxylat,
141. *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-D-valinamit,
142. *tert*-butyl {1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat,
143. *tert*-butyl {8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat,
144. 1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
145. 8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

146. 8-flo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
147. 8-flo-*N*,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
148. *N*,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
149. 8'-flo-1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
150. *N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
151. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit,
152. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-metylbutanamit,
153. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-N^3,N^3-dimetyl-β-alaninamit,
154. (5*S*)-8-clo-*N*-xyclopentyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
155. 8'-clo-1'-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
156. 8-clo-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,
157. 8'-clo-1'-[4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
158. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2,2-dimetylbutanamit,
159. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-hydroxy-2-metylpropanamit,
160. (5*S*)-8-clo-*N*-etyl-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

161. (5*S*)-8-clo-*N*-(2-metylpropyl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
162. 8'-clo-1'-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] hydroclorua,
163. 8-clo-*N*,*N*-dimetyl-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
164. 8'-clo-1'-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
165. (5*S*)-8-clo-*N*-(2,2-dimetylpropyl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
166. [*trans*-4-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexyl](4-metylpiperazin-1-yl)metanon,
167. (5*R*)-8-clo-5-(morpholin-4-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
168. *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}axetamit,
169. *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-hydroxy-2-metylpropanamit,
170. 8-clo-5-metoxy-1-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
171. 8'-clo-1'-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
172. 8-clo-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,
173. 8-clo-1-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,
174. (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5-(pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
175. 8-clo-5-metoxy-1-{1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-yl}-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
176. (5*R*)-8-flo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

177. (5*S*)-8-flo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
178. 8-clo-5-metoxy-1-{1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-yl}-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
179. *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-N^3,N^3-dimetyl-β-alaninamit,
180. *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit,
181. 8-clo-1-[4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,
182. 8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
183. 8-clo-5-metoxy-1-[*cis*-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
184. 8-clo-5-metoxy-1-[1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
185. 8-clo-5-metoxy-1-[1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
186. *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-xyanoaxetamit,
187. [3-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)pyrolidin-1-yl](pyridin-3-yl)metanon,
188. 8'-clo-1'-{1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-yl}-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
189. [3-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)pyrolidin-1-yl](pyridin-2-yl)metanon,
190. *trans*-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-*N*,*N*-dimetylxyclohexanamin,
191. 8-clo-5-metoxy-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

192. 8-clo-1-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
193. *N*-[*trans*-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)xyclohexyl]pyridin-2-amin
194. *N*'-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-*N*,*N*-dimetyletan-1,2-diamin,
195. 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl axetat,
196. 2-({(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)etanol,
197. 8-clo-5-metoxy-1-[4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
198. 8'-clo-1'-(*trans*-4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
199. (5*S*)-8-clo-*N*-(xyclopropylmetyl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
200. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-1-metylpiperidin-4-carboxamit,
201. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2,2,2-trifloaxetamit,
202. 8-clo-5-(2-metoxyetoxy)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
203. 8-clo-1-(4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
204. 8'-clo-1'-(*trans*-4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
205. 8'-clo-1'-(*cis*-4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
206. 8-clo-5-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
207. 8-clo-5-[2-(metylsulfonyl)etoxy]-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

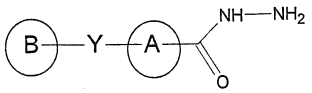
208. 8-clo-*N*-hydroxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-imin,
209. (5*S*)-8-clo-*N*-metyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
210. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-3,3-difloxyclobutancarboxamit,
211. 8-clo-5-(prop-2-yn-1-yloxy)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
212. 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl 4,4-difloxyclohexancarboxylat,
213. 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl 3,3-difloxyclobutancarboxylat,
214. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-4,4-difloxyclohexancarboxamit,
215. 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl xyanoaxetat,
216. 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl *N*,*N*-dimetylglyxinat,
217. *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2,2,2-trifloaxetamit,
218. 1-[*cis*-4-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexyl]pyrolidin-2-on,
219. 1-[*trans*-4-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexyl]pyrolidin-2-on,
220. *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-3,3-difloxyclobutancarboxamit,
221. *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-4,4-difloxyclohexancarboxamit,
222. 8-clo-5-metoxy-1-[*cis*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

223. 8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
224. (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-*N*-(2,2,2-trifloethyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
225. *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-3-metyloxetan-3-carboxamit,
226. *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-3-metyloxetan-3-carboxamit,
227. *trans*-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-*N*-(4-metoxybenzyl)xyclohexanamin,
228. *tert*-butyl [2-({(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)etyl]carbamat,
229. 8'-clo-1'-(*trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
230. *trans*-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-*N*-metylxyclohexanamin,
231. 8'-clo-1'-[1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
232. 8-clo-5-metoxy-1-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
233. 8-clo-1-(*trans*-4-etyl-4-metoxyxyclohexyl)-*N*,*N*-dimetyl-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
234. 8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-metylxyclohexyl)-*N*,*N*-dimetyl-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
235. 8'-clo-1'-[*trans*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
236. 8'-clo-1'-[*cis*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
237. 8'-clo-1'-(*trans*-4-etoxy-4-metylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
238. 8'-clo-1'-(*trans*-4-etoxy-4-propylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

239. 8'-clo-1'-[1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
240. 8'-clo-1'-(*cis*-4-etyl-4-metoxyxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
241. 8'-clo-1'-(*trans*-4-etyl-4-metoxyxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
242. 8'-clo-1'-(*trans*-4-metoxy-4-propylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
243. 8'-clo-1'-(*cis*-4-metoxy-4-propylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
244. 8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexyl)-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
245. 8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexyl)-*N*,*N*-dimetyl-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,
246. 8'-clo-1'-[(3*R*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
247. 8-clo-5-metoxy-1-[(3*R*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
248. 8-clo-5-metoxy-1-[(3*R*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
249. 8'-clo-1'-[(3*S*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
250. 8'-clo-1'-[(3*R*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],
251. 8-clo-5-metoxy-1-[(3*S*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,
252. 8'-clo-1'-[(3*S*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] và
253. 8-clo-5-metoxy-1-[(3*S*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin.

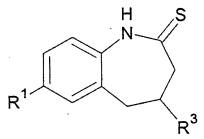
Sáng chế cũng đề cập đến quy trình tổng hợp hợp chất có công thức chung (I). Theo đó, hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được điều chế bằng một trong số các phương pháp sau:

Trong chừng mực nào đó, trong hợp chất có công thức (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm -NHBoc hoặc -$OSi(CH_3)_2$-*t*-butyl và vòng A là xycloalkyl hoặc dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 N, trong đó vòng A được gắn qua nitơ của vòng với Y, hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức chung (II):



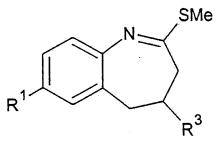
(II)

- trong đó vòng B và Y là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và vòng A là xycloalkyl hoặc dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 N, trong đó vòng A được gắn qua nitơ của vòng với Y - và hợp chất có công thức chung III:



(III)

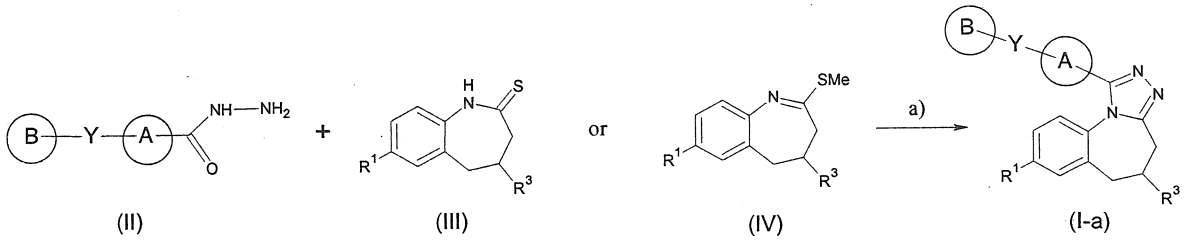
- trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là –nhóm NHBoc hoặc -$OSi(CH_3)_2$-*t*-butyl - hoặc hợp chất có công thức chung (IV):



(IV)

- trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm -NHBoc hoặc -$OSi(CH_3)_2$-*t*-butyl.

Quy trình được nêu chi tiết trong Sơ đồ *1*:



(II) (III) (IV) (I-a)

Sơ đồ 1

Trong bước a) của Sơ đồ *1* hydrazit axit có công thức chung (II) được phản ứng với benzazepin-thion có công thức chung (III) hoặc dẫn xuất metylsulfanyl-benzazepin có công thức chung (IV). Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện trong dung môi thích hợp, ở điểm sôi của dung môi, với thời gian phản ứng đòi hỏi nằm trong khoảng từ 4 đến 150 giờ. Dung môi thích hợp bao gồm xylen, n-butanol, 1,4-dioxan.

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

i) phản ứng của (II) và (III) trong xylen ở 140°C trong 20 đến 150 giờ, hoặc

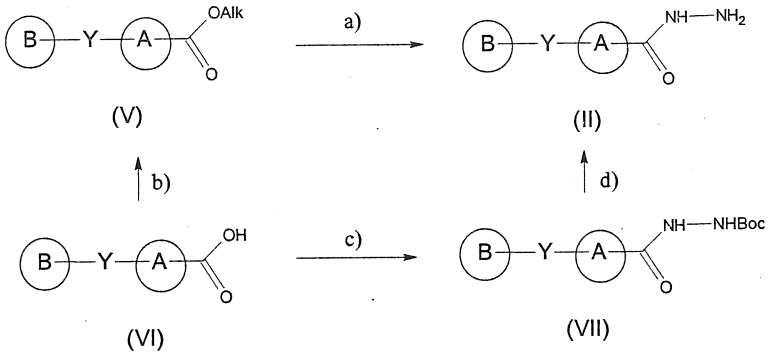
ii) phản ứng của (II) và (III) trong *n*-butanol ở 110°C trong 20 đến 50 giờ, hoặc

iii) phản ứng của (II) và (III) trong 1,4-dioxan ở 110°C trong 4 đến 20 giờ, hoặc

iv) phản ứng của (II) và (IV) trong xylen với hydro clorua xúc tác ở 140°C trong 4 đến 20 giờ, hoặc

v) phản ứng của (II) và (IV) trong 1,4-dioxan với sự có mặt của hydro clorua xúc tác ở 110°C trong 4 đến 20 giờ.

Quy trình tổng hợp hydrazit axit có công thức chung (II) có thể được thực hiện theo nhiều cách khác nhau (Sơ đồ *2*):



Sơ đồ 2

Trong bước a) của Sơ đồ *2*, este của axit carboxylic có công thức chung (V) được cho phản ứng với hydrazin hydrat trong rượu thích hợp ở điểm sôi của dung môi để thu được hydrazit axit có công thức chung (II) hoặc, trong bước c), axit carboxylic có công thức chung (VI) được phản ứng với *tert*-butyl-carbazat và nhóm bảo vệ của dẫn xuất hydrazit của axit carboxylic đã được bảo vệ thu được có công thức chung (VII) được loại bỏ bằng axit (bước d)).

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) metanol hoặc etanol, hydrazin hydrat, nhiệt độ hồi lưu, 4 đến 50 giờ;

bước b) metanol, thionyl clorua, 0 đến 25°C, 4 đến 24 giờ;

bước c) *tert*-butyl-carbazat, *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-diisopropyletylamin, *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua, 1-hydroxybenzotriazol hydrat, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước d) hydro clorua trong etyl axetat, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ.

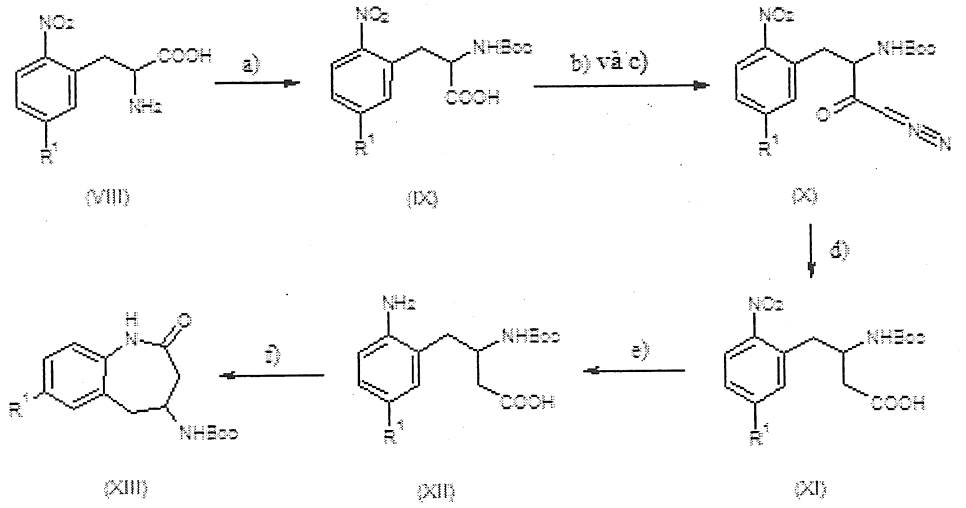
Este của axit carboxylic có công thức chung (V) và axit carboxylic có công thức chung (VI) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Trong chừng mực nào đó, trong hợp chất có công thức chung (I), R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là -NHBoc,

benzazepin-thion dẫn xuất có công thức chung (III) và metylsulfanyl benzazepin dẫn xuất có công thức chung (IV) có thể được điều chế theo các các bước sau:

Dẫn xuất benzazepin trung gian quan trọng có công thức chung (XIII) có thể được điều chế theo Phương pháp A (Sơ đồ 3) và Phương pháp B (Sơ đồ 4) sau:

Phương pháp A:



Sơ đồ 3

Trong bước a) của Sơ đồ *3*, nhóm amino của dẫn xuất axit amin có công thức chung (VIII), sẵn có trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế, - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) - được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ *tert*-butoxycarbonyl, sau đó bằng dẫn xuất axit amin đã được bảo vệ thu được như vậy (IX) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) – phản ứng Arndt-Eistert (Arndt, F., Eistert, B. *Chem Ber* 1935, *68*(1):200-208) được thực hiện trong hai bước: thứ nhất, clorua axit được điều chế tại chỗ từ hợp chất có công thức chung (IX) được cho phản ứng với diazometan (các bước b) và c)) để thu được hợp chất diazo có công thức chung (X) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) - mà trong bước d) được chuyển hóa thành dẫn xuất axit amin có công thức chung (XI) với sự có mặt của muối bạc - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I). Nhóm nitro của dẫn xuất axit amin được khử (bước e)) để thu được

amin có công thức chung (XII) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) -, được đóng vòng nhờ chất phản ứng có khả năng tạo ra liên kết amit (bước f)) để thu được dẫn xuất benzazepin có công thức chung (XIII) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I).

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) di-*tert*-butyl dicarbonat, 1,4-dioxan, dung dịch nước natri hydroxit, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước b) isobutyl cloformat, trietylamin, dietyl ete, -30°C, 15 đến 45 phút;

bước c) dung dịch diazometan trong ete, -30°C đến 0°C, 1 đến 3 giờ;

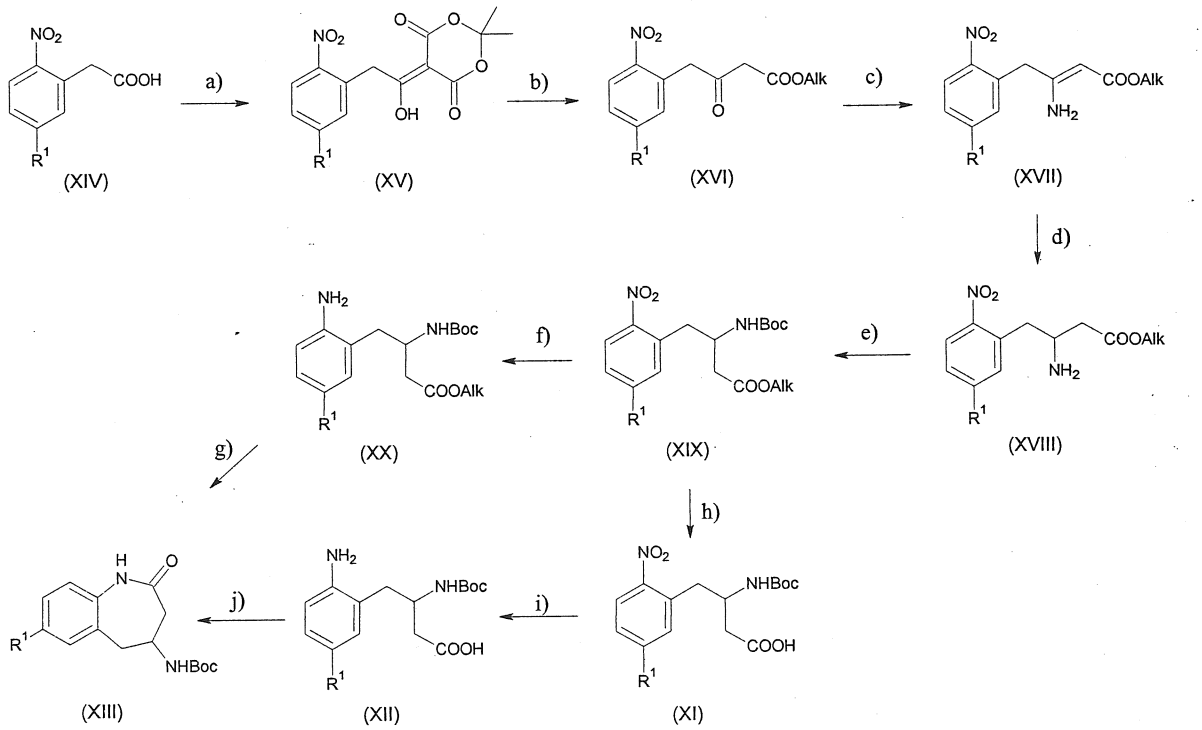
bước d) bạc benzoat, 1,4-dioxan, nước, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước e) i) natri bohydrua, metanol, niken clorua, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

ii) hydro hóa với sự có mặt của chất xúc tác Pt/C, toluen, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước f) *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-diisopropyletylamin, *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua, 1-hydroxybenzotriazol hydrat, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ.

Phương pháp B:



Sơ đồ 4

Trong bước a) của Sơ đồ *4*, dẫn xuất axit phenylaxetic có công thức chung (XIV), sẵn có trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) - được cho phản ứng với axit Meldrum để thu được hợp chất có công thức chung (XV) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) -, mà được cho phản ứng với rượu thích hợp (bước b)) để thu được dẫn xuất keto este có công thức chung (XVI) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và Alk là nhóm C_{1-4}alkyl -, dẫn xuất keto este được chuyển hóa thành hợp chất có công thức chung (XVII) bằng cách bổ sung amoni axetat (bước c)) – trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và Alk là nhóm C_{1-4}alkyl -, mà được khử trong bước d) và hợp chất amino thu được có công thức chung (XVIII) thu được - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và Alk là nhóm C_{1-4}alkyl – mà nhóm amino của nó được bảo vệ bằng nhóm *tert*-butoxycarbonyl (bước e)) để thu được hợp chất có công thức chung (XIX) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và Alk là nhóm C_{1-4}alkyl. Nhóm nitro của hợp chất có công thức chung (XIX) được khử trong

bước f) và hợp chất thu được như vậy có công thức chung (XX) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và Alk là nhóm C_{1-4}alkyl - được đóng vòng với sự có mặt của bazơ thích hợp (bước g)) để thu được hợp chất có công thức (XIII) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I).

Hợp chất có công thức (XIII) cũng có thể được điều chế bằng cách thủy phân hợp chất có công thức chung (XIX) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và Alk là nhóm C_{1-4}alkyl - với sự có mặt của bazơ thích hợp (bước h)) và hợp chất thu được có công thức (XI) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) – được chuyển hóa thành hợp chất có công thức chung (XIII) bằng các bước được thể hiện trong Phương pháp A (bước i) của Phương pháp B là giống hệt với bước e) của Phương pháp A và bước j) của Phương pháp B là giống hệt với bước f) của Phương pháp A).

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) axit Meldrum, axetonitril, *N,N*-diisopropyletylamin, pivaloyl clorua, 4-dimetylaminopyridin, 20 đến 50°C, 4 đến 6 giờ;

bước b) metanol, toluen, 110 đến 120°C, 1 đến 6 giờ;

bước c) amoni axetat, metanol, nhiệt độ trong phòng, 20 đến 75 giờ hoặc 60°C trong 5 đến 20 giờ;

bước d) natri triaxetoxybohydrua, axit axetic, nhiệt độ trong phòng, 2 đến 48 giờ;

bước e) natri bicacbonat, metanol, di-*tert*-butyl dicarbonat, 5 đến 25°C; 1 đến 20 giờ;

bước f) i) hydro hóa với sự có mặt của chất xúc tác Pt/C, toluen, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

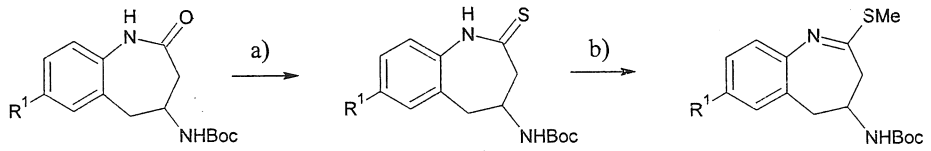
ii) hydro hóa với sự có mặt của chất xúc tác Pd/C, metanol, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước g) i) metanol, natri metoxit, nhiệt độ trong phòng, 2 đến 20 giờ, hoặc

ii) tetrahydrofuran, kali *tert*-butoxit, 0 đến 25°C, 2 đến 20 giờ;

bước h) lithi hydroxit, metanol, nước, tetrahydrofuran, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ.

Dẫn xuất benzazepin-thion có công thức chung (III) và dẫn xuất metylsulfanylbenzazepin có công thức chung (IV) được điều chế (Sơ đồ *5*) bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức chung (XIII) thu được bằng Phương pháp A hoặc B



(XIII) (III-a) (IV-a)

Sơ đồ 5

- trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) - với chất phản ứng Lawesson (bước a)), sau đó benzazepin-thion có công thức chung (III-a) thu được như vậy - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) - được metyl hóa (bước b)) để thu được dẫn xuất metylsulfanyl-benzazepin có công thức chung (IV-a) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I).

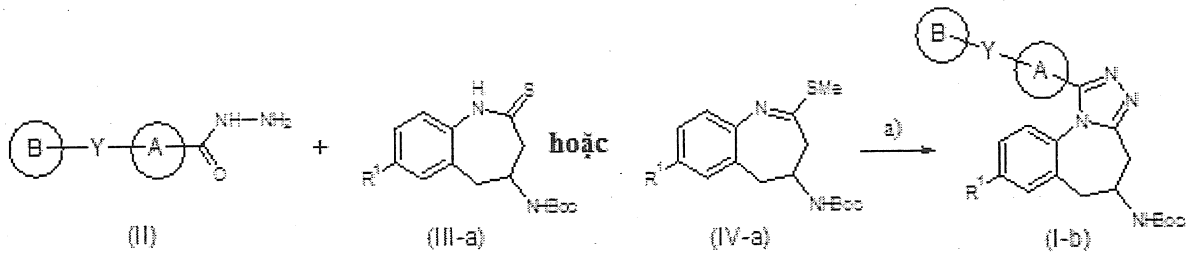
Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) i) Chất phản ứng Lawesson, pyridin, 90 đến 120°C, 4 đến 20 giờ, hoặc

ii) Chất phản ứng Lawesson, tetrahydrofuran, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước b) iodometan, kali cacbonat, axeton, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 24 giờ.

Hợp chất có công thức chung (I-b) được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức chung (III-a) hoặc hợp chất có công thức chung (IV-a) phản ứng với hợp chất có công thức chung (II) (Sơ đồ *6*)



Sơ đồ 6

- trong đó vòng B, Y, R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I), vòng A là xycloalkyl hoặc dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 N, trong đó vòng A được gắn qua nitơ của vòng với Y.

Các phương án được ưu tiên của bước a) của Sơ đồ *6* là, ví dụ, các phương án sau:

i) phản ứng của (II) và (III-a) trong xylen ở 140°C trong 20 đến 150 giờ, hoặc

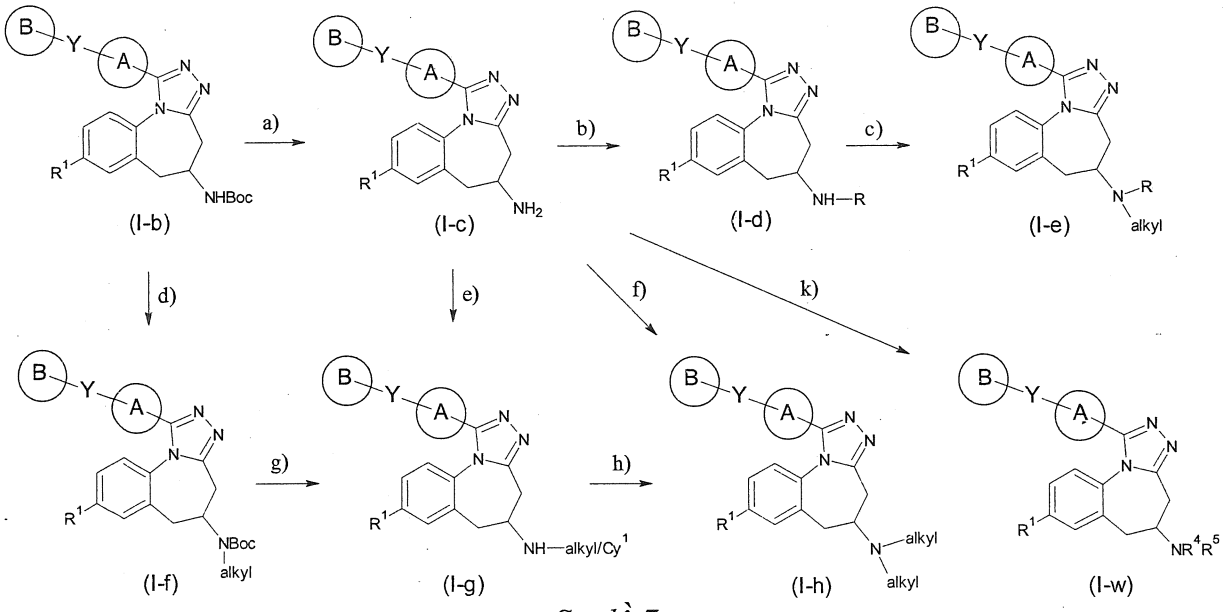
ii) phản ứng của (II) và (III-a) trong *n*-butanol ở 110°C trong 20 đến 50 giờ, hoặc

iii) phản ứng của (II) và (III-a) trong 1,4-dioxan ở 110°C trong 4 đến 20 giờ, hoặc

iv) phản ứng của (II) và (IV-a) trong xylen với sự có mặt của hydro clorua xúc tác ở 140°C trong 4 đến 20 giờ, hoặc

v) phản ứng của (II) và (IV-a) trong 1,4-dioxan với sự có mặt của hydro clorua xúc tác ở 110°C trong 4 đến 20 giờ.

Hợp chất có công thức chung (I-b) thu được như vậy nếu muốn cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất khác có công thức chung (I) bằng các phương pháp đã biết với việc đưa vào phần tử thế mới và/hoặc với sự cải biến, loại bỏ phần tử thế hiện có và/hoặc với sự tạo thành muối và/hoặc với sự giải phóng bazơ ra khỏi muối và/hoặc với quy trình điều chế chất đồng phân đối hình từ hỗn hợp raxemic. Điều này được minh họa chi tiết trong *Sơ đồ 7*:



Sơ đồ 7

Nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức chung (I-b) có thể được loại bỏ trong môi trường axit thích hợp (bước a)), hợp chất có công thức chung (I-c) thu được như vậy - trong đó vòng B, Y, R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I), vòng A là xycloalkyl hoặc dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 N, trong đó vòng A được gắn qua nitơ của vòng với Y - có thể được sulfonyl hóa hoặc axyl hóa (bước b)) và hợp chất có công thức chung (I-d) - trong đó R là $C(O)R^7$ hoặc $S(O_2)R^{10}$ như được xác định trong công thức chung (I) theo nghĩa của R^4 hoặc R^5 -, có thể tùy ý được alkyl hóa (bước c)) do đó, hợp chất có công thức chung (I-e) thu được. Sau khi alkyl hóa (bước d)) hợp chất có công thức chung (I-b) tiếp theo là khử bảo vệ (bước g)) thu được dẫn xuất mono-alkyl có công thức chung (I-g) có thể được chuyển hóa bằng cách alkyl tiếp (bước h)) thành dẫn xuất di-alkyl có công thức chung (I-h). Hai nhóm alkyl có thể là khác nhau và/hoặc giống nhau. Dẫn xuất monoalkyl hoặc Cy^1 có công thức chung (I-g) cũng có thể được điều chế bằng cách amin hóa khử (bước e)) từ dẫn xuất amin có công thức chung (I-c). Dẫn xuất dialkyl có công thức chung (I-h) cũng có thể được điều chế từ dẫn xuất amin có công thức chung (I-c) bằng cách amin hóa khử (bước f)) nếu hai nhóm alkyl là giống nhau. Hợp chất có công thức chung (I-w) – trong đó R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo thành dị vòng - cũng có thể thu được từ hợp chất có công thức chung (I-c) (bước k)) bằng cách sử dụng hợp chất dihalogen thích hợp với sự có mặt của bazơ. Chất đồng phân đối hình tinh khiết có thể thu được bằng phép HPLC bất đối hoặc phân giải từ hợp chất có

công thức chung (I-c) mà từ đó dẫn xuất axyl và/hoặc alkyl cũng có thể được điều chế. Khi hợp chất có công thức chung (I-c) là chất đồng phân đối hình tinh khiết, hợp chất bất đối có công thức chung (I-b) được điều chế để tạo ra tiếp dẫn xuất monoalkyl bất đối. Trong các công thức chung (I-e), (I-f), (I-g) và (I-h), Thuật ngữ "alkyl" là C_{1-4}alkyl tùy ý được thế như được xác định trong công thức chung (I) theo nghĩa của R^4 hoặc R^5 và trong công thức chung (I-g) Cy^1 là như được xác định đối với công thức (I).

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) và g) hydro clorua trong etyl axetat, nhiệt độ trong phòng, 1 đến 20 giờ

bước b) i) sulfonyl clorua, pyridin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

ii) sulfonyl clorua, dichlorometan, trietylamin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

iii) axyl clorua, pyridin, ở nhiệt độ trong phòng trong 4 đến 20 giờ, hoặc

iv) axyl clorua, diclometan, trietylamin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

v) anhydrua axit, pyridin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

vi) axit, *N,N,N',N'*-tetrametyl-O-(1H-benzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat, *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-diisopropyletylamin hoặc trietylamin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

vii) axit, *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua, *N,N*-diisopropyletylamin, *N,N*-dimetylformamit, 1-hydroxybenzotriazol hydrat, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

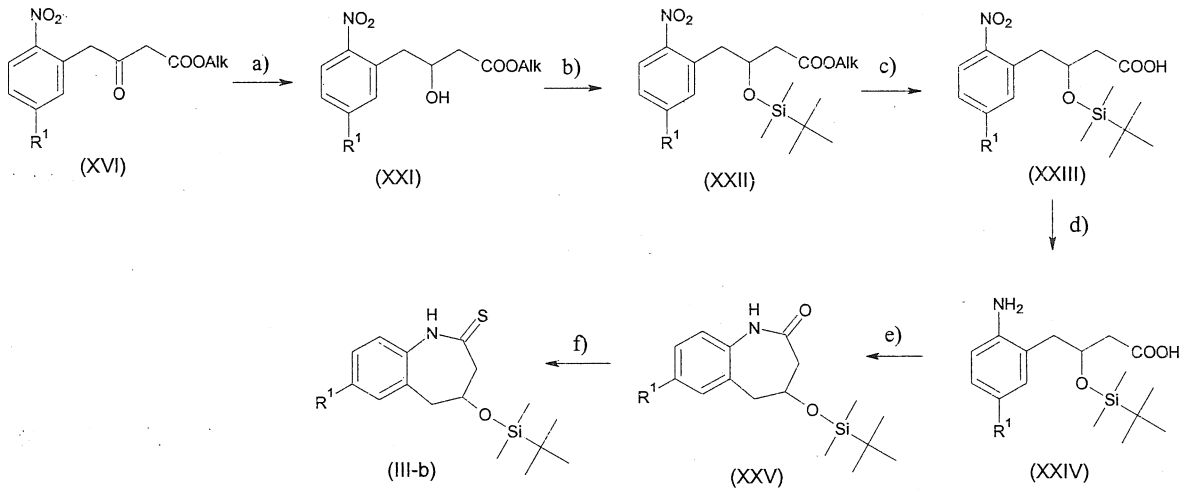
bước c) d) và h) alkyl halogenua, natri hydrua, tetrahydrofuran hoặc *N,N*-dimetylformamit, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước e) aldehyt hoặc keton, 1,2-dicloetan, axit axetic, natri triaxetoxy bohydrua, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước f) aldehyt hoặc keton, metanol, axit axetic, natri triaxetoxy bohydrua, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước k) dẫn xuất dihalogen, *N,N*-dimetylformamit, xesi cacbonat, 20-60 °C, 10-30 giờ.

Trong chừng mực nào đó, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm -OSi$(CH_3)_2$-*t*-butyl, benzazepin-thion dẫn xuất có công thức chung (III) có thể được điều chế bằng các bước của Sơ đồ *8*:



Sơ đồ 8

Nhóm keto của keto este có công thức chung (XVI) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và Alk là nhóm C_{1-4}alkyl - được khử (bước a)) và sau đó nhóm hydroxy của hợp chất có công thức chung (XXI) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và Alk là nhóm C_{1-4}alkyl - được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ silyl (bước b)) để thu được hợp chất có công thức chung (XXII) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức (I) và Alk là nhóm C_{1-4}alkyl. Nhóm ester của hợp chất có công thức chung (XXII) được thủy phân (bước c)), sau đó nhóm nitro của hợp chất thu được như vậy có công thức chung (XXIII) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) - được khử (bước d)) để thu được dẫn xuất amin có công thức chung (XXIV) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) - mà được đóng vòng nhờ chất phản ứng có khả năng tạo ra liên kết amit (bước e)) để thu được benzazepin có công

thức chung (XXV) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) – mà được cho phản ứng với Chất phản ứng Lawesson (bước f)) để thu được dẫn xuất benzazepin-thion có công thức chung (III-b) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I).

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) natri bohydrua, metanol, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước b) 1*H*-imidazol, *tert*-butyl-dimetylclosilan, *N,N*-dimetylformamit, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

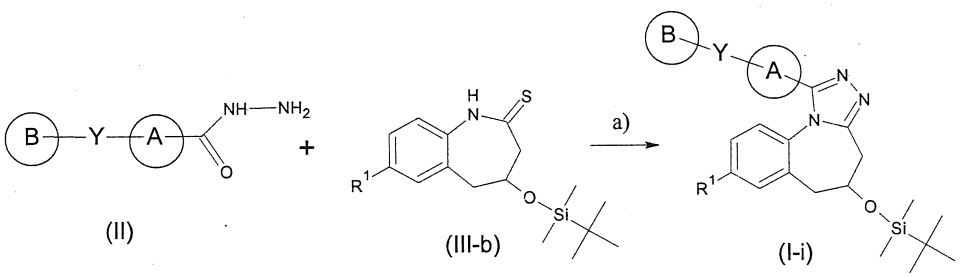
bước c) lithi hydroxit, metanol, nước, tetrahydrofuran, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước d) hydro hóa với sự có mặt của chất xúc tác Pt/C, toluen, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước e) *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua, *N,N*-diisopropyletylamin, *N,N*-dimetylformamit, 1-hydroxybenzotriazol hydrat, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước f) Chất phản ứng Lawesson, pyridin, 120°C, 4 đến 20 giờ.

Hợp chất có công thức chung (I-i) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức chung (III-b) phản ứng với hợp chất có công thức chung (II) (Sơ đồ *9*):



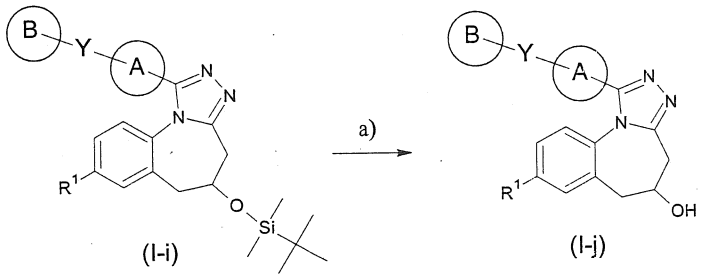
Sơ đồ 9

- trong đó vòng B, Y, R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I), vòng A là xycloalkyl hoặc dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 N, trong đó vòng A được gắn qua nitơ của vòng với Y.

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) xylen ở 140°C trong 20 đến 120 giờ.

Nhóm bảo vệ silyl của hợp chất có công thức chung (I-i) được loại bỏ (Sơ đồ *10*) để thu được dẫn xuất hydroxy có công thức chung (I-j),



(I-i) (I-j)

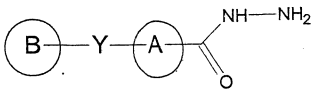
Sơ đồ 10

- trong đó vòng B, Y, R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I), vòng A là xycloalkyl hoặc dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 N, trong đó vòng A được gắn qua nitơ của vòng với Y.

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

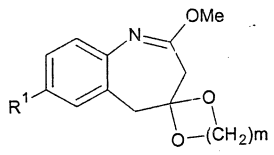
bước a) tetrabutylamoni florua, tetrahydrofuran, nhiệt độ trong phòng, 3 đến 10 giờ. giờ.

Trong chừng mực nào đó, trong hợp chất có công thức (I), R^2 và R^3 cùng là -O-$(CH_2)_m$-O- nhóm và vòng A là xycloalkyl hoặc dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 N, trong đó vòng A được gắn qua nitơ của vòng với Y, hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức (II)



(II)

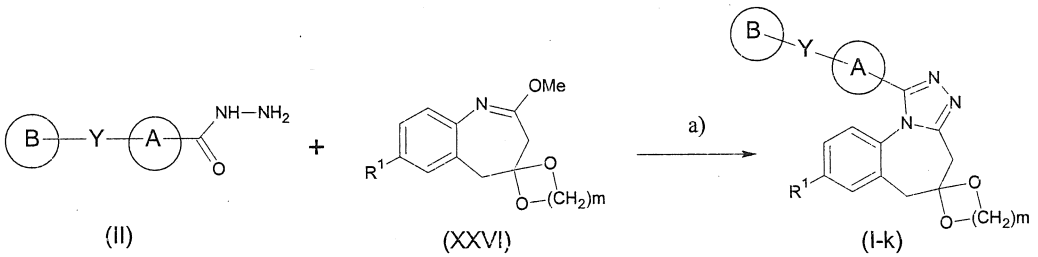
- trong đó vòng B và Y là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và vòng A là xycloalkyl hoặc dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 N, trong đó vòng A được gắn qua nitơ của vòng với Y - với hợp chất được điều chế tại chỗ có công thức chung (XXVI),



(XXVI)

- trong đó R^1 và m là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I).

Các bước được minh họa chi tiết trong Sơ đồ *11*:



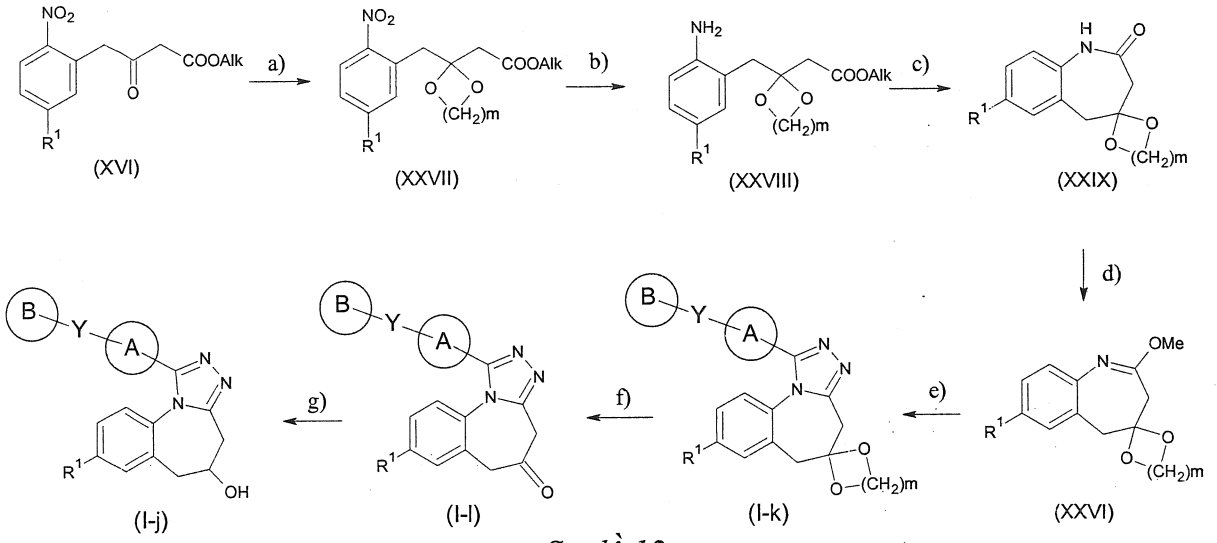
(II) (XXVI) (I-k)

Sơ đồ 11

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) diclometan, trifloaxit axetic, trimetyloxonium tetrafloborat, 40°C, 20 đến 40 giờ.

Dẫn xuất metoxybenzazepin có công thức chung (XXVI) có thể được điều chế theo các bước của Sơ đồ *12*:



Sơ đồ 12

Nhóm keto của keto este có công thức chung (XVI) được bảo vệ bằng α,ω-C_{2-5}diol thích hợp (bước a)) tiếp theo là khử nhóm nitro của hợp chất có công thức chung (XXVII) - trong đó R^1 và m là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và Alk là nhóm C_{1-4}alkyl - để thu được hợp chất có công thức chung (XXVIII) (bước b)) - trong đó R^1 và m là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và Alk là nhóm C_{1-4}alkyl - hợp chất có công thức chung (XXVIII) được đóng vòng với sự có mặt của bazơ thích hợp (bước c)) để thu được benzazepin có công thức chung (XXIX) - trong đó R^1 và m là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và Alk là nhóm C_{1-4}alkyl - mà từ đó dẫn xuất metoxybenzazepin có công thức chung (XXVI) - trong đó R^1 và m là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và Alk là nhóm C_{1-4}alkyl - được điều chế bằng cách metyl hóa (bước d)), và benzazepin có công thức chung (XXIX) mà không cần tách được cho phản ứng với axit hydrazit có công thức chung (II) (bước e)) - trong đó vòng B và Y là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I), vòng A là xycloalkyl hoặc dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 N, trong đó vòng A được gắn qua nitơ của vòng với Y - để thu được hợp chất có công thức chung (I-k) - trong đó vòng B, Y, R^1 và m là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và vòng A là xycloalkyl hoặc dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 N, trong đó vòng A được gắn qua nitơ của vòng với Y - sau khi loại bỏ nhóm bảo vệ ketal (bước f)) để thu được hợp chất oxo có công thức chung (I-l) – trong đó vòng B, Y, R^1 và m là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và vòng A là xycloalkyl hoặc dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1

N, trong đó vòng A được gắn qua nitơ của vòng với Y – sau đó hợp chất oxo có công thức chung (I-l) được khử (bước g)) để thu được dẫn xuất hydroxy có công thức chung (I-j) - trong đó vòng B, Y, R^1 và m là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và vòng A là xycloalkyl hoặc dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 N, trong đó vòng A được gắn qua nitơ của vòng với Y.

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) trimetyl orthoformat, metanol, etylen glycol, axit p-toluensulfonic, 50°C, 50 đến 100 giờ;

bước b) hydro hóa với sự có mặt của chất xúc tác Pt/C, toluen, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước c) tetrahydrofuran, kali tert-butoxit, nhiệt độ trong phòng, 2 đến 20 giờ;

bước d) diclometan, trifloaxit axetic, trimetyloxoni tetrafloborat, nhiệt độ trong phòng, 20 đến 25 giờ;

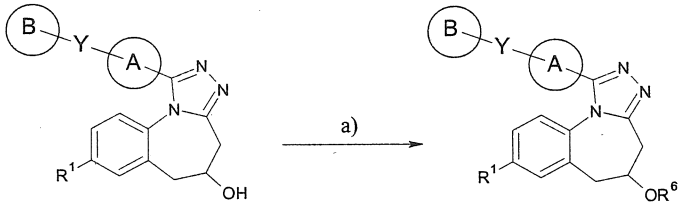
bước e) hydrazit axit có công thức (II), diclometan, 50°C, 6 đến 20 giờ;

bước f) metanol, axit clohydric đặc, 70°C, 2 đến 6 giờ;

bước g) metanol, natri bohydrua, 0 đến 25°C, 2 đến 4 giờ.

Hợp chất có công thức (I-k) nếu muốn cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất khác có công thức chung (I) bằng các phương pháp đã biết với việc đưa vào phần tử thế mới và/hoặc với sự cải biến, loại bỏ phần tử thế hiện có.

Dẫn xuất hydroxy có công thức chung (I-j) được điều chế từ hợp chất có công thức chung (I-i) hoặc hợp chất có công thức chung (I-l) nếu muốn cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất khác có công thức chung (I) bằng các phương pháp đã biết với việc đưa vào phần tử thế mới và/hoặc với sự cải biến, loại bỏ phần tử thế hiện có và/hoặc với sự tạo thành muối và/hoặc với sự giải phóng bazơ ra khỏi muối và/hoặc với quy trình điều chế chất đồng phân đối hình từ hỗn hợp raxemic. Điều này được minh họa chi tiết trong Sơ đồ *13*:



(I-j) (I-m)

Sơ đồ 13

Các phương án được ưu tiên của bước a) của Sơ đồ *13* là, ví dụ, các phương án sau:

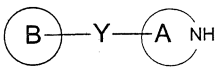
i) alkyl halogenua, natri hydrua, tetrahydrofuran hoặc *N,N*-dimetylformamit, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

ii) axyl clorua, diclometan, trietylamin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

iii) axyl clorua, pyridin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ.

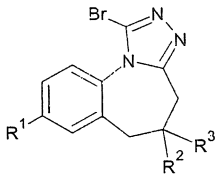
Chất đồng phân đối hình tinh khiết có thể thu được bằng phép HPLC bất đối từ hợp chất có công thức chung (I-j) mà từ đó dẫn xuất axyl và/hoặc alkyl cũng có thể được điều chế.

Trong chừng mực nào đó, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là -NHBoc hoặc R^2 và R^3 cùng là -O-$(CH_2)_m$-O- nhóm và vòng A là dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 N, trong đó vòng A được nối qua nitơ của vòng với vòng triazol của nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin, hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức chung (XXX):



(XXX)

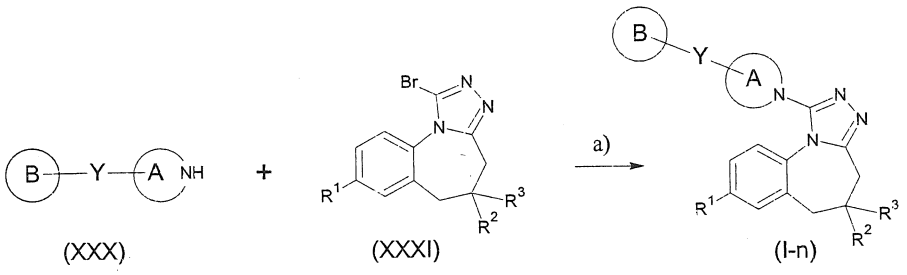
- trong đó vòng B và Y là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và vòng A là dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 N - và hợp chất có công thức chung (XXXI):



(XXXI)

- trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là -NHBoc hoặc R^2 và R^3 cùng là nhóm -O-$(CH_2)_m$-O- và m là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I).

Các bước được minh họa chi tiết trong Sơ đồ *14*:



(XXX) (XXXI) (I-n)

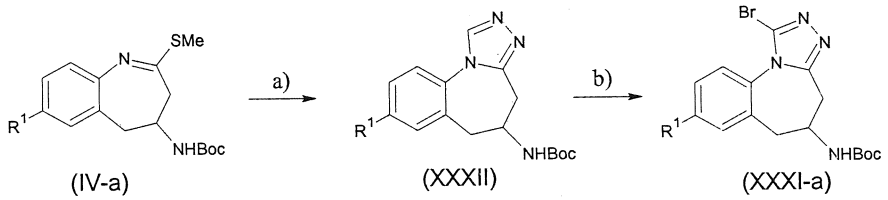
Sơ đồ 14

Phương án ưu tiên của bước a) của Sơ đồ *14* là, ví dụ, phương án sau:

i) nóng chảy (không cần dung môi) ở 120-150°C trong 3 đến 72 giờ.

Dẫn xuất amin có công thức chung (XXX) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Trong chừng mực nào đó R^2 là hydro, R^3 là -NHBoc, dẫn xuất triazolo-benzazepin có công thức chung (XXXI) có thể được điều chế theo các bước của Sơ đồ *15*:



(IV-a) (XXXII) (XXXI-a)

Sơ đồ 15

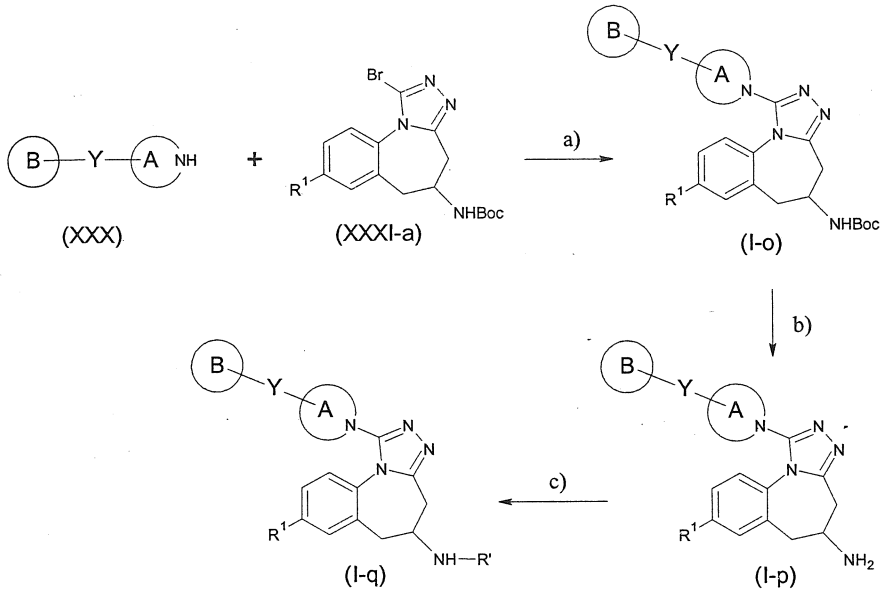
Hợp chất có công thức chung (IV-a) được cho phản ứng với formylhydrazin (bước a)) và hợp chất thu được có công thức chung (XXXII) - trong đó R^1 là như được xác định đối với công thức chung (I) - được brom hóa (bước b)), do đó dẫn xuất bromo có công thức chung (XXXI-a) thu được - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I).

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) formylhydrazin, 1,4-dioxan, 90°C, 3 đến 10 giờ;

bước b) *N*-bromosucxinimit, tetrahydrofuran, 70°C, 10 đến 60 phút.

Như được thể hiện trong Sơ đồ *16*, hợp chất có công thức chung (XXXI-a) được cho phản ứng với hợp chất có công thức chung (XXX) (bước a)) - trong đó vòng B và Y là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và vòng A là dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 N, trong đó vòng A được nối qua nitơ của vòng với vòng triazol của nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin -, loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất thu được có công thức chung (I-o) (bước b)), sau đó dẫn xuất amin thu được như vậy có công thức chung (I-p) - trong đó vòng B, Y và R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và vòng A là dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 N, trong đó vòng A được nối qua nitơ của vòng với vòng triazol của nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin - có thể được sulfonyl hóa, axyl hóa hoặc alkyl hóa (bước c)) để thu được hợp chất có công thức chung (I-q) - trong đó vòng B, Y và R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và vòng A là dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 N, trong đó vòng A được nối qua nitơ của vòng với vòng triazol của nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin và R' là C_{1-4}alkyl, $C(O)R^7$ hoặc $S(O_2)R^{10}$ tùy ý được thế như được xác định theo nghĩa của R^4 hoặc R^5 trong công thức chung (I).



Sơ đồ 16

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) nóng chảy (không cần dung môi), 120-150°C, 3 đến 72 giờ;

bước b) hydro clorua trong etyl axetat, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước c) i) sulfonyl clorua, pyridin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

ii) sulfonyl clorua, diclometan, trietylamin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

iii) axyl clorua, pyridin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

iv) axyl clorua, diclometan, trietylamin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

v) anhydrua axit, pyridin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

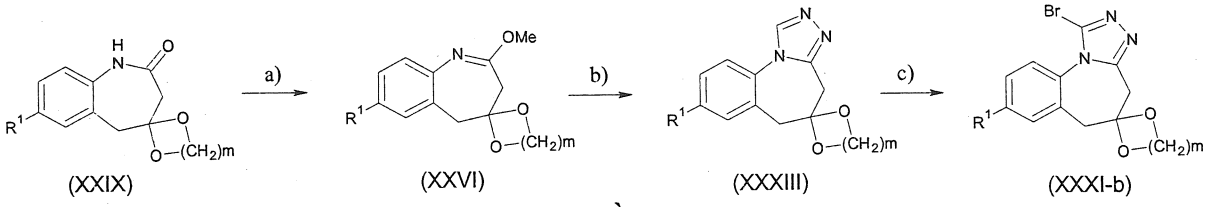
vi) axit, *N,N,N',N'*-tetrametyl-O-(1*H*-benzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat, *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-diisopropyletylamin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

vii) axit, *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua, *N,N*-diisopropyletylamin, *N,N*-dimetylformamit, 1-hydroxybenzotriazol hydrat, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

viii) alkyl halogenua, natri hydrua, tetrahydrofuran hoặc *N,N*-dimetylformamit, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

ix) aldehyt hoặc keton, 1,2-dicloetan, axit axetic, natri triaxetoxy bohydrua, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ.

Khi R^2 và R^3 cùng là nhóm -O-$(CH_2)_m$-O-, dẫn xuất triazolo-benzazepin có công thức chung (XXXI) có thể được điều chế theo các bước của Sơ đồ *17*:



Sơ đồ 17

Dẫn xuất metoxybenzazepin có công thức chung (XXVI) thu được tại chỗ từ hợp chất có công thức chung (XXIX) được cho phản ứng với formylhydrazin (các bước a) và b)) và hợp chất thu được có công thức chung (XXXIII) - trong đó R^1 và m là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) - được brom hóa (bước c)), do đó hợp chất bromo có công thức chung (XXXI-b) thu được - trong đó R^1 và m là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I).

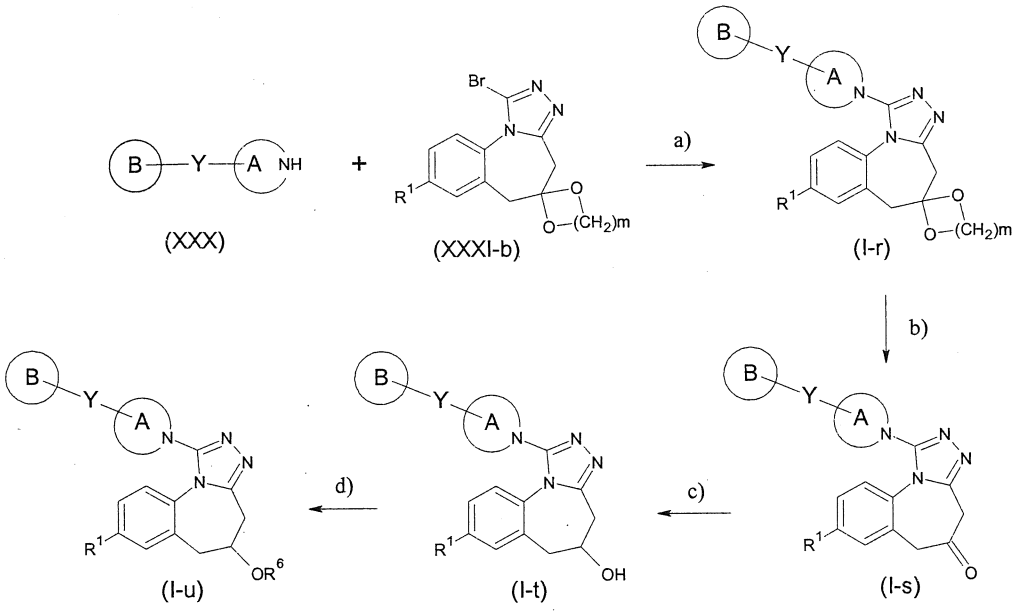
Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) diclometan, trifloaxit axetic, trimetyloxoni tetrafloborat, nhiệt độ trong phòng, 20 đến 25 giờ;

bước b) formyl hydrazin, diclometan, 40°C, tùy ý thay đổi dung môi thành dioxan, 90°C, 15 đến 40 giờ;

bước c) *N*-bromosucxinimit, tetrahydrofuran, 70°C, 10 đến 60 phút.

Theo *sơ đồ 18*, hợp chất có công thức chung (XXXI-b) được cho phản ứng với Hợp chất có công thức chung (XXX) (bước a)) - trong đó vòng B và Y là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và vòng A là dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 N - , nhóm bảo vệ từ hợp chất thu được có công thức chung (I-r) được loại bỏ (bước b)), và dẫn xuất keto thu được có công thức chung (I-s) được khử (bước c)) - trong đó vòng B, Y, m và R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và vòng A là dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 N, trong đó vòng A được nối qua nitơ của vòng với vòng triazol của nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin - để thu được dẫn xuất hydroxy có công thức chung (I-t) mà có thể được axyl hóa hoặc alkyl hóa (bước d)), do đó hợp chất có công thức chung (I-u) thu được - trong đó vòng B, Y, R^1 và R^6 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và vòng A là dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 N, trong đó vòng A được nối qua nitơ của vòng với vòng triazol của nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.



Sơ đồ 18

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) nóng chảy (không cần dung môi), 130 đến 140°C, 3 đến 72 giờ;

bước b) metanol, axit clohydric đặc, 70°C, 2 đến 6 giờ;

bước c) metanol, natri bohydrua, 0 đến 25°C, 2 đến 4 giờ;

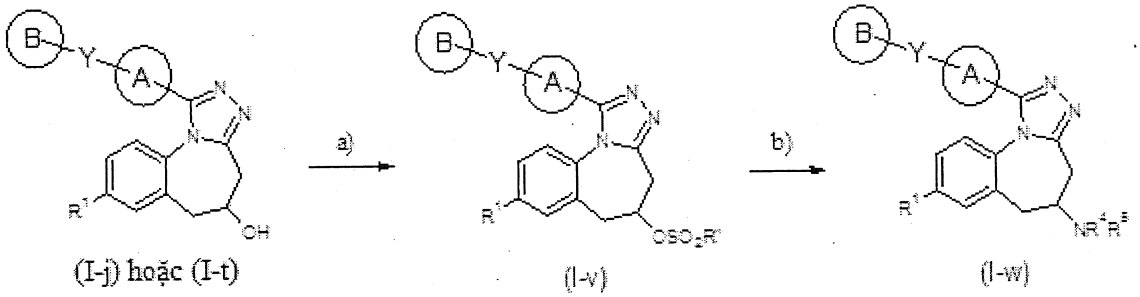
bước d) i) axyl clorua, pyridin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

ii) axyl clorua, diclometan, trietylamin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

iii) alkyl halogenua, natri hydrua, tetrahydrofuran hoặc *N,N*-dimetylformamit, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ.

Dẫn xuất hydroxy có công thức chung (I-t) nếu muốn cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất khác có công thức chung (I) bằng các phương pháp đã biết với việc đưa vào phần tử thế mới và/hoặc với sự cải biến, loại bỏ phần tử thế hiện có và/hoặc với sự tạo thành muối và/hoặc với sự giải phóng bazơ ra khỏi muối và/hoặc với quy trình điều chế chất đồng phân đối hình từ hỗn hợp raxemic.

Trong chừng mực nào đó, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là NR^4R^5 và R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo thành dị vòng, hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế được điều chế theo các bước của Sơ đồ *19* theo cách mà:



(I-j) hoặc (I-t) (I-v) (I-w)

Sơ đồ 19

Hợp chất có các công thức chung (I-j) hoặc (I-t) được sulfonyl hóa (bước a)) và hợp chất thu được có công thức chung (I-v) được phản ứng - trong đó vòng B, Y, vòng A và R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và R'' là nhóm metyl, triflometyl hoặc 4-metylphenyl - với amin có công thức NHR^4R^5 (bước b)) - trong đó R^4 và R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo thành dị vòng - để thu

được hợp chất có công thức chung (I-w). Amin có công thức NHR^4R^5 có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết.

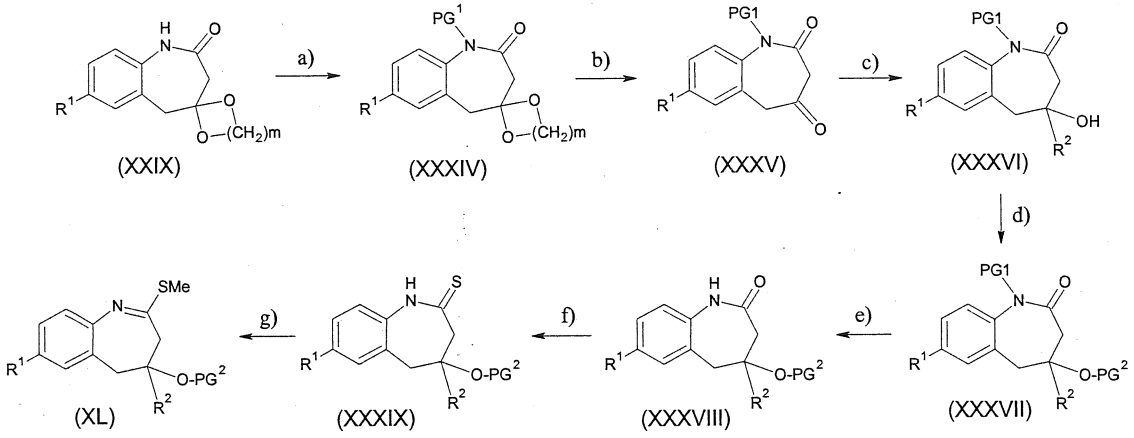
Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) i) sulfonyl clorua, pyridin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

ii) sulfonyl clorua, diclometan, trietylamin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước b) NHR^4R^5, *N,N*-dimetylformamit, 60 đến 120°C, 4 đến 24 giờ.

Trong chừng mực nào đó, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là C_{1-4}alkyl, R^3 là nhóm OR^6, hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế được điều chế theo các Sơ đồ *20 và 21* theo cách mà:



Sơ đồ 20

Hợp chất có công thức chung (XXXIV) được bảo vệ (bước a)) để thu được hợp chất có công thức chung (XXXIV) - trong đó trong đó R^1 và m là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và PG^1 là nhóm bảo vệ (Peter G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 7. Protection for the Amino Group, trang 895-1193), tốt hơn là nhóm bảo vệ 4-metoxybenzyl - và sau đó ketal được loại bỏ bằng axit thích hợp (bước b)), và dẫn xuất oxo thu được có công thức chung (XXXV) mà được cho phản ứng với alkyl lithi hoặc chất phản ứng Grignard thích hợp (bước c)) để thu được hợp chất có công thức chung (XXXVI) -

trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và PG^1 là nhóm bảo vệ, tốt hơn là nhóm bảo vệ 4-metoxybenzyl và R^2 là nhóm C_{1-4}alkyl. Bằng cách bảo vệ nhóm hydroxy của hợp chất có công thức chung (XXXVI) (bước d)), dẫn xuất hydroxy đã được bảo vệ có công thức chung (XXXVII) - trong đó trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I), PG^1 là nhóm bảo vệ, tốt hơn là 4-metoxybenzyl nhóm bảo vệ, R^2 là nhóm C_{1-4}alkyl và PG^2 là nhóm bảo vệ (Peter G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 2 Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- và 1,3-Diols, trang 17-471), tốt hơn là nhóm bảo vệ silyl - thu được. Sau khi khử bảo vệ (bước e)) hợp chất có công thức chung (XXXVII), sau đó từ hợp chất có công thức chung (XXXVIII) thu được như vậy dẫn xuất benzazepin-thion có công thức chung (XXXIX) được điều chế với chất phản ứng Lawesson (bước f)), tiếp theo là metyl hóa (bước g)) để thu được hợp chất có công thức chung (XL).

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) 4-metoxybenzylclorua, natri hydrua, *N,N*-dimetylformamit, 0 đến 25°C, 3 đến 6 giờ;

bước b) axit axetic, hồi lưu, 6 đến 20 giờ;

bước c) i) alkyl lithi, tetrahydrofuran, (-78)°C, 1 đến 4 giờ, hoặc

ii) R^2MgClxLiCl, tetrahydrofuran, (-20°C) đến (-15°C), 1 đến 6 giờ, hoặc

iii) R^2MgCl, tetrahydrofuran, $CeCl_3$, (-78) đến 0°C, 12 đến 70 giờ;

bước d) 1*H*-imidazol, silyl clorua, *N,N*-dimetylformamit, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước e) i) amoni xeri nitrat, nước, axetonitril, 0 đến 25°C, 6 đến 18 giờ, hoặc

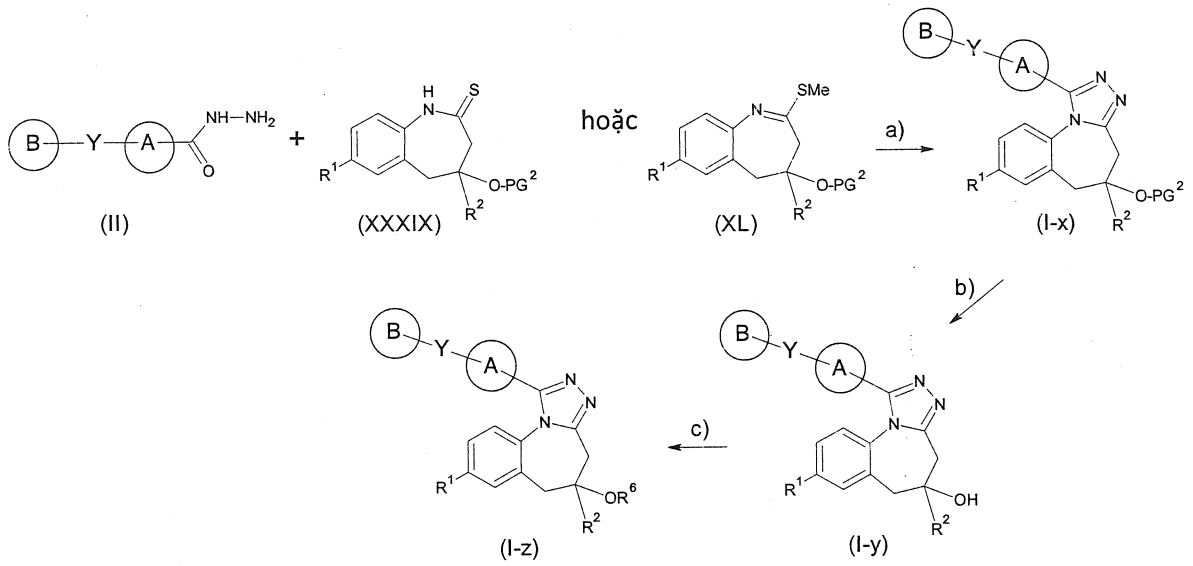
ii) axit trifloaxetic, diclometan, nhiệt độ trong phòng, 12 đến 24 giờ, hoặc

iii) axit triflometansulfonic, diclometan, nhiệt độ trong phòng, 2 đến 12 giờ;

bước f) Chất phản ứng Lawesson, pyridin, hồi lưu, 4 đến 5 giờ;

bước g) iodometan, kali cacbonat, axeton, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 24 giờ.

Hợp chất có các công thức chung (XXXIX) hoặc (XL) được cho phản ứng với hợp chất có công thức chung (II) (bước a) của Sơ đồ *21*), để thu được hợp chất có công thức chung (I-x) - trong đó vòng B, Y, vòng A và R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I), PG^2 là nhóm bảo vệ (Peter G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 2 Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- và 1,3-Diols, trang 17-471), tốt hơn là nhóm bảo vệ silyl, và R^2 là nhóm C_{1-4}alkyl. Nhóm bảo vệ được loại bỏ (bước b)) từ hợp chất thu được có công thức chung (I-x) để thu được hợp chất có công thức chung (I-y).



Sơ đồ 21

Dẫn xuất hydroxy có công thức chung (I-y) nếu muốn cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất khác có công thức chung (I) bằng các phương pháp đã biết bằng cách đưa vào phần tử thế mới và/hoặc bằng cách cải biến, loại bỏ phần tử thế hiện có và/hoặc bằng cách tạo thành muối và/hoặc bằng cách giải phóng bazơ ra khỏi muối và/hoặc bằng quy trình điều chế chất đồng phân đối hình từ hỗn hợp raxemic, ví dụ, bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong bước c).

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) i) phản ứng của (II) và (XXXIX) trong xylen ở 140°C trong 20 đến 150 giờ, hoặc

ii) phản ứng của (II) và (XXXIX) trong n-butanol ở 110°C trong 20 đến 50 giờ, hoặc

iii) phản ứng của (II) và (XXXIX) trong 1,4-dioxan ở 110°C trong 4 đến 20 giờ, hoặc

iv) phản ứng của (II) và (XL) trong xylen với sự có mặt của hydro clorua xúc tác ở 140°C trong 4 đến 20 giờ, hoặc

v) phản ứng của (II) và (XL) trong 1,4-dioxan với sự có mặt của hydro clorua xúc tác ở 110°C trong 4 đến 20 giờ;

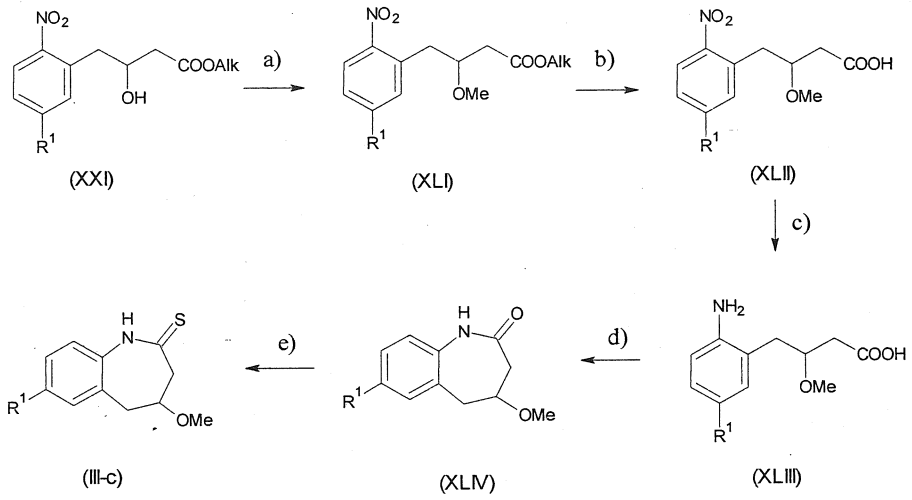
bước b) tetrabutylamoni florua, tetrahydrofuran, nhiệt độ trong phòng, 3 đến 10 giờ;

bước c) i) alkyl halogenua, natri hydrua, tetrahydrofuran hoặc *N,N*-dimetylformamit, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

ii) axyl clorua, diclometan, trietylamin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ, hoặc

iii) axyl clorua, pyridin, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ.

Trong chừng mực nào đó, trong hợp chất có công thức chung (I), R^2 là hydro, R^3 là nhóm $-OCH_3$, dẫn xuất benzazepin-thion có công thức chung (III) có thể được điều chế bằng các bước của Sơ đồ *22*:



Sơ đồ 22

Nhóm hydroxy của hợp chất có công thức chung (XXI) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và Alk là nhóm C_{1-4}alkyl - được metyl hóa (bước a)) để thu được hợp chất có công thức chung (XLI) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) và Alk là nhóm C_{1-4}alkyl. Nhóm ester của hợp chất có công thức chung (XLI) được thủy phân (bước b)), sau đó nhóm nitro của hợp chất thu được như vậy có công thức chung (XLII) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) - được khử (bước c)) để thu được dẫn xuất amin có công thức chung (XLIII) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) - được đóng vòng nhờ chất phản ứng có khả năng tạo ra liên kết amit (bước d)) để thu được benzazepin có công thức chung (XLIV) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I) – được cho phản ứng với chất phản ứng Lawesson (bước e)) để thu được dẫn xuất benzazepin-thion có công thức chung (III-c) - trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I).

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) diclometan, 1,8-bis(dimetylamino)naphtalen, trimetyloxoni tetrafloborat, nhiệt độ trong phòng, 20 đến 25 giờ;

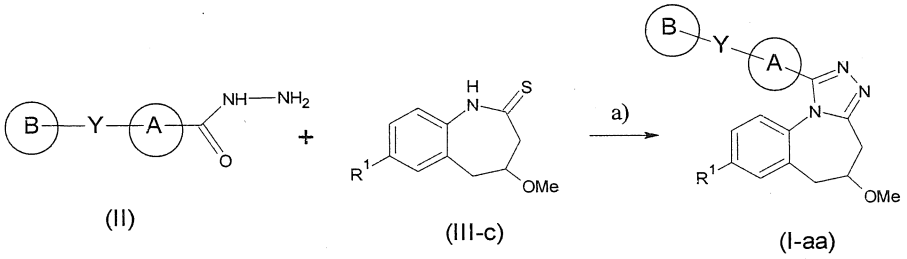
bước b) natri hydroxit, metanol, nước, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước c) hydro hóa với sự có mặt của chất xúc tác Pt/C, toluen, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước d) *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua, *N,N*-diisopropyletylamin, *N,N*-dimetylformamit, 1-hydroxybenzotriazol hydrat, nhiệt độ trong phòng, 4 đến 20 giờ;

bước e) Chất phản ứng Lawesson, tetrahydrofuran, nhiệt độ trong phòng, 2 đến 20 giờ;

Hợp chất có công thức chung (I-aa) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức chung (III-c) và hợp chất có công thức chung (II) (Sơ đồ *23*):



(II) (III-c) (I-aa)

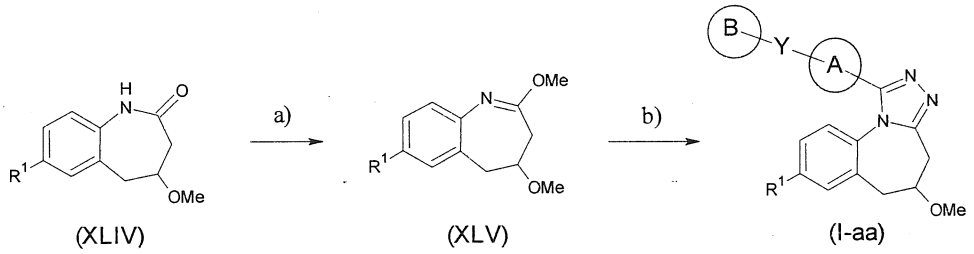
Sơ đồ 23

- trong đó vòng B, Y, R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I), vòng A là xycloalkyl hoặc dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 N, trong đó vòng A được gắn qua nitơ của vòng với Y.

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) butanol ở 140°C trong 20 đến 120 giờ.

Hợp chất có công thức chung (I-aa) cũng có thể được tổng hợp từ hợp chất có công thức chung (XLIV) theo phương pháp được thể hiện trên Sơ đồ *24*.



(XLIV) (XLV) (I-aa)

Sơ đồ 24

Hợp chất có công thức chung (XLIV) được metyl hóa bằng trimetyloxoni tetrafloborat (bước a)) và hợp chất thu được như vậy có công thức chung (XLV) được cho phản ứng tại chỗ với hợp chất có công thức chung (II) - trong đó vòng B, Y, R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I), vòng A là xycloalkyl hoặc dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh chứa 1 N, trong đó vòng A được gắn qua nitơ của vòng với Y – (bước b)) để thu được hợp chất có công thức chung (I-aa).

Các phương án được ưu tiên là, ví dụ, các phương án sau:

bước a) diclometan, axit trifloaxetic, trimetyloxoni tetrafloborat, nhiệt độ trong phòng, 20 đến 40 giờ;

bước b) i) hợp chất có công thức (II), diclometan, 40°C, 2 đến 20 giờ

ii) hợp chất có công thức (II), axetonitril, nhiệt độ hồi lưu, 1 đến 10 giờ.

"Chất phản ứng có khả năng tạo ra liên kết amit" được sử dụng để điều chế hợp chất có các công thức chung (XIII), (XXV) và (XLIV) có thể là, ví dụ, hydroxybenzotriazol (HOBt) và *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua (EDC) hoặc O-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU). Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ - như trietylamin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin (DIPEA) - trong dung môi thích hợp - như *N,N*-dimetylformamit, axetonitril, hydrocacbon hoặc hydrocacbon đã được clo

hóa hoặc hỗn hợp của chúng - ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 0°C. Phản ứng được tiếp theo là sắc ký lớp bản mỏng. Thời gian phản ứng cần thiết là 4 đến 20 giờ.

Chất phản ứng và các bước quy trình chi tiết cần thiết cho các phản ứng nêu trên được nêu trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Một khía cạnh theo sáng chế là hợp chất trung gian mới được đại diện bởi các công thức chung (III-a), (III-b), (III-c), (IV-a), (XIII), (XXV), (XXIX) và (XLIV) được tổng hợp trong quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (I) trong đó R^1 là như được xác định trên đây đối với công thức chung (I), cụ thể là *tert*-butyl (7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 3), *tert*-butyl (7-clo-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 4), *tert*-butyl [7-clo-2-(metylsulfanyl)-4,5-dihydro-3H-1-benzazepin-4-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 5), *tert*-butyl-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 32), *tert*-butyl-(7-bromo-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 33), 7-bromo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3H)-on (Hợp chất trung gian 36), 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Hợp chất trung gian 53), 4-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-7-clo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (Hợp chất trung gian 62), 4-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-7-clo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-thion (Hợp chất trung gian 63), 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (bước d) của Hợp chất trung gian 103) hoặc 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-thion (Hợp chất trung gian 103).

Số liệu hoạt tính của mỗi hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế được xác định bằng các phương pháp *in vitro* và *in vivo* được mô tả sau đây.

Thử nghiệm gắn kết thụ thể vasopressin V1a ở người

Các tế bào và phối tử phóng xạ

Dòng tế bào 1321N1 bất tử (Perkin Elmer, ES-361-M400-UA) biểu hiện cơ định và ổn định thụ thể vasopressin V1a ở người và vasopressin (8-L-Arginin), hợp

chất được đánh dấu [Phenylalanyl-3,4,5-^{3}H(N)] (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences) là phối tử phóng xạ được dùng để xác định ái lực của hợp chất được điều chế.

Phương pháp

Chuẩn bị màng: Chế phẩm màng tế bào 1321N1 bất tử biểu hiện thụ thể Vasopressin V1a ở người được nhân được thực hiện theo phương pháp của Jarvis (Jarvis et al., J Pharmacol Exp Ther 2004, 310: 407-16). Các tế bào được tạo huyền phù trong dung dịch đệm điều chế (50mM Tris, 1mM EDTA, 0,1mM PMSF) và đồng nhất hóa với bộ đồ gốm đồng nhất hóa bằng thủy tinh (glass homogenizing potter). Để tách phần màng thô, hai quy trình ly tâm liên tiếp (40000g trong 20 phút ở 4°C) được thực hiện, sau đó màng được đưa vào bộ đệm chuẩn bị trong bước rửa cuối cùng, nó được chia thành các phần dịch được bảo quản ở -80°C cho đến thời điểm đo.

Hàm lượng protein của màng được chuẩn bị được xác định theo phương pháp Lowry, sử dụng dòng pha loãng chuẩn của albumin huyết thanh bò (BSA: bovine serum albumin) (Lowry et al., *J Biol Chem* 1951, 193:265-75).

Thử nghiệm gắn kết với thụ thể: Trong thử nghiệm gắn kết với thụ thể, các chất có ái lực không xác định được sử dụng ở tối thiểu 8 nồng độ khác nhau, với 3 thử nghiệm giống nhau ở mỗi nồng độ. Để xác định giá trị ái lực cuối, kết quả của ít nhất hai thử nghiệm độc lập được tính đến. Hỗn hợp thử nghiệm bao gồm dung dịch đệm ủ (50mM Tris-HCl, pH 7,4 + 3% BSA), chế phẩm màng tế bào của các tế bào 1321N1 biểu hiện thụ thể vasopressin V1a ở người (167µg/ml) và Vasopressin (8-L-Arginin), [Phenylalanyl-3,4,5-^{3}H(N)] là phối tử phóng xạ (1 nM).

Các giá trị gắn kết không đặc hiệu được xác định với sự có mặt của $1,2x10^{-6}$ M (Arg^{8})-vasopressin không được đánh dấu. Các mẫu được ủ trong tổng thể tích 0,33 ml trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ 27°C. Các phối tử gắn kết với màng và tự do được tách ra bằng cách lọc qua UniFilter® GF/B™ được tẩm 0,5% polyetyleneimin. Sau khi làm khô các đĩa lọc, 40µl hỗn hợp nhấp nháy Microscint-20 (Packard) được cho vào các mẫu này. Cuối cùng, hoạt tính phóng xạ được đo bằng cách sử dụng Bộ đếm Vi bản MicroBeta^{2} (Perkin Elmer).

Số liệu IC_{50} (tức là nồng độ của chất chưa biết thay thế 50% phối tử phóng xạ được gắn kết đặc hiệu) được tính toán từ đường cong nồng độ-dịch chuyển bằng phương pháp toán học phù hợp sigmoid $y = (A1-A2)/(1+(x/x_0)p)+A2$ với phần mềm Origin 7.5. (OriginLab Corporation, Northampton, USA). trong quá trình phù hợp hóa, các tiệm cận không cố định. Các giá trị K_i (hằng số ức chế) được đưa ra bằng phương trình Cheng-Prusoff $K_i = IC_{50}/[1+(L/K_D)]$ trong đó [L] là nồng độ phối tử phóng xạ được sử dụng trong thử nghiệm này và [K_D] là ái lực của phối tử được đánh dấu hoạt tính phóng xạ cho thụ thể được nêu ra. K_D được xác định trước bằng cách sử dụng đường cong Scatchard.

Thử nghiệm chức năng kiểm tra hợp chất trên dòng tế bào biểu hiện thụ thể vasopressin V1a ở người

Tế bào

Dòng tế bào 1321N1 bất tử (Perkin Elmer, ES-361-M400-UA) biểu hiện cơ định và ổn định thụ thể vasopressin V1a ở người được sử dụng để đo hợp chất được điều chế. Con đường truyền tin thứ cấp thông thường của thụ thể GPCR đo được đã được sử dụng, hệ thống liên quan đến Gq nội sinh.

Phương pháp

Sử dụng 3000 tế bào/đĩa, các hợp chất được đo trên các đĩa 96 giếng. Thành phần đệm của các phép đo là như sau (tính bằngmM): 140 NaCl, 5 KCl, 2 $CaCl_2$, 2 $MgCl_2$, 10 glucoza, 10 HEPES (axit 4-(2-hyđroxyetyl)-1-piperazin-etansulfonic), 2 probenecid, pH = 7,4. Kit FLIPR Calxium 5 (Thiết bị phân tử) được sử dụng làm thuốc nhuộm huỳnh quang, môi trường không được loại bỏ trước khi đổ đầy thuốc nhuộm và các tế bào không được rửa sạch trước hoặc sau. Việc ủ được thực hiện ở nhiệt độ phòng, nồng độ cuối của DMSO là 1%. Các vật liệu cần đo được cấp với tiền xử lý trong thời gian 15 đến 20 phút, ít nhất hai nồng độ tương đương của mỗi hợp chất ở mỗi nồng độ được đo.

Tín hiệu huỳnh quang được sử dụng để xác định mức Ca^{2+} nội bào, bộ đọc là FlexStation II96. Nồng độ Ca^{2+} của tế bào chất được đo bằng phép đo huỳnh quang bằng bộ đọc đĩa FlexStation II96 (kích thích: 485nm, phát xạ: 525nm). Tín hiệu huỳnh quang được ghi lại sau mỗi 1,4 giây trong 1 phút. Các hợp chất tham khảo được sử

dụng như sau: (Arg^8)-vasopressin là chất chủ vận ở nồng độ EC_{80}, được xác định cho mỗi đĩa, và relcovaptan là chất đối kháng ở 1 μM. Xác định % ức chế ở mỗi nồng độ và giá trị IC_{50} của các hợp chất khi dòng nồng độ được đo.

Đường cong tổng đáp ứng nồng độ AVP được ghi lại trên mỗi đĩa. Hiệu quả của các hợp chất đo được biểu thị bằng phần trăm ức chế tương đối so với đáp ứng đối chứng. Đối với biểu diễn đồ họa của dữ liệu, bốn cách sắp xếp tham số phi tuyến được áp dụng bằng cách sử dụng phần mềm SoftMaxPro theo công thức sau: y = A-D/(1+(x/C)^B)+D, trong đó: A = 0 và D = 100 - tiệm cận cố định dưới/trên, y = phần trăm ức chế, x = logarit nồng độ của hợp chất được thử nghiệm, B = độ dốc của đường cong và C - IC_{50} (nồng độ thuộc về ức chế 50% đáp ứng đối chứng). Các giá trị IC_{50} trung bình được tính toán từ ít nhất ba phép đo độc lập trong mọi trường hợp.

Bảng 1: Hiệu quả của các hợp chất theo sáng chế được đo trong thử nghiệm gắn kết thụ thể vasopressin V1a ở người và thử nghiệm chức năng

Ví dụ số	K_i (nM) trên dòng tế bào hV1a	IC_{50} (nM) trên dòng tế bào hV1a	Ví dụ số	K_i (nM)trên dòng tế bào hV1a	IC_{50} (nM) trên dòng tế bào hV1a
1	6	95	21	0,7	4
2	7	170	22	0,5	2,8
3	2,1	16	23	1	6,4
4	70	825	24	1	7
5	3,8	17	25	2,3	23
6	2	9	26	0,7	4,5
7	2,1	20	27	1,1	7
8	1,3	6,8	28	0,7	5,4
9	0,8	3	29	0,6	5,4
10	1,8	12	30	1,4	15
11	32	480	31	17	260
12	0,8	9	32	6	85
13	5	45	33	111	480
14	1,1	10	34	52	700
15	0,4	3,7	35	9,7	160
16	3	10	36	36	610
17	2,1	35	37	7	100
18	0,5	1,6	38	2	30
19	0,4	1,8	39	1,4	8,3
20	0,7	1	40	0,9	8,4

Ví dụ số	K_i (nM) trên dòng tế bào hV1a	IC_{50} (nM) trên dòng tế bào hV1a	Ví dụ số	K_i (nM) trên dòng tế bào hV1a	IC_{50} (nM) trên dòng tế bào hV1a
41	600	N.D.	71	14	22
42	42% ở 1μM	N.D.	72	7,5	21
43	88	210	73	1,6	3,3
44	26	480	74	4	2,6
45	38	870	75	3,7	10,4
46	23	410	76	1,1	2,2
47	0,8	2,3	77	1,9	18
48	18	340	78	1,7	12
49	7,5	140	79	71	1855
50	2,7	20	80	58	520
51	7,6	55	81	0,2	1,4
52	11	60	82	29	445
53	0,3	0,9	83	4,4	44
54	0,6	1,2	84	11,4	72
55	0,3	1,1	85	0,4	1,8
56	0,3	1,2	86	2,2	12
57	0,3	1,8	87	2,5	57
58	0,3	1,4	88	0,3	0,9

59	0,8	2,5	89	0,4	1,9
60	2,0	45	90	10,2	152
61	0,4	2,5	91	9,1	45
62	0,2	1,1	92	1,9	16
63	0,3	1,4	93	3,2	16
64	0,5	1,1	94	2,0	23
65	0,5	1,0	95	547	22% ở 1µM
66	0,8	2,2	96	0,2	0,8
67	0,6	2,3	97	122	34% ở 1µM
68	9,4	33	98	2,1	39
69	10	139	99	0,3	2,5
70	0,4	1,2	100	0,2	1,5

Ví dụ số	K_i (nM) trên dòng tế bào hV1a	IC_{50} (nM) trên dòng tế bào hV1a	Ví dụ số	K_i (nM) trên dòng tế bào hV1a	IC_{50} (nM) trên dòng tế bào hV1a
101	0,2	1,3	131	0,3	0,7
102	5,9	23	132	0,3	2,5
103	0,2	0,7	133	0,4	6,5
104	0,2	0,6	134	0,2	1,5
105	0,3	1,4	135	2,9	54
106	0,1	1,8	136	0,2	1,6
107	1,0	12	137	0,7	9,2
108	0,2	4,9	138	0,2	5
109	0,4	2,7	139	9,3	130
110	2,1	8,3	140	2,4	57
111	0,3	2,4	141	0,7	8,9
112	45,4	213	142	14,3	225
113	21	305	143	5,0	156
114	26,5	205	144	34	168
115	0,5	0,8	145	12,7	47
116	0,7	2,1	146	3,2	78
117	0,9	4,3	147	1,0	9,4
118	66	251	148	1,2	26

119	27	111	149	0,8	15
120	52	465	150	5,6	94
121	79	442	151	30	209
122	3	14	152	67	737
123	2,1	6,3	153	20,5	307
124	1,7	5,1	154	0,8	21
125	0,8	2,3	155	0,04	0,7
126	0,6	1,8	156	0,5	9,5
127	2,8	17	157	0,1	0,5
128	2	14	158	62	1510
129	0,5	20	159	8	216
130	2,4	6,1	160	0,4	4,9

Ví dụ số	K_i (nM) trên dòng tế bào hV1a	IC_{50} (nM) trên dòng tế bào hV1a	Ví dụ số	K_i (nM) trên dòng tế bào hV1a	IC_{50} (nM) trên dòng tế bào hV1a
161	1,8	34	191	0,3	2,9
162	0,5	2,9	192	0,8	6,3
163	1,0	6,2	193	0,1	0,9
164	0,3	0,9	194	1,1	22
165	1,5	21	195	0,3	1,6
166	6,2	169	196	0,5	2,7
167	0,4	2,6	197	0,3	4,1
168	0,4	0,8	198	0,2	0,9
169	0,9	2,3	199	2,2	23
170	15,3	38	200	114	1187
171	0,6	1,2	201	3,9	19
172	0,7	5,6	202	0,4	1,0
173	1,6	11	203	10,1	210
174	0,7	3	204	0,2	2,7
175	50,5	323	205	0,2	2,7
176	0,4	1,1	206	0,2	0,9
177	0,3	0,9	207	0,3	4,2
178	3,9	19	208	0,1	2,2

179	0,2	1,4	209	0,2	1,6
180	1,1	4,1	210	56	292
181	0,5	1,8	211	0,7	1,3
182	19	416	212	2,8	34
183	102	2120	213	0,6	5,5
184	0,6	25	214	66	672
185	4,1	19	215	0,2	3,7
186	0,4	1,2	216	0,7	1,5
187	86	4750	217	0,3	1,4
188	0,5	5,3	218	97	1253
189	10	229	219	0,2	22
190	5,3	105	220	0,4	2,6

Ví dụ số	K_i (nM) trên dòng tế bào hV1a	IC_{50} (nM) trên dòng tế bào hV1a	Ví dụ số	K_i (nM) trên dòng tế bào hV1a	IC_{50} (nM) trên dòng tế bào hV1a
221	0,9	9,8	238	0,7	8,2
222	5,8	40	239	1,2	5,6
223	1,6	8,1	240	0,5	3,1
224	0,7	3,6	241	0,4	2,6
225	48	854	242	0,5	1,8
226	0,5	4,2	243	0,4	2,8
227	1,0	51	244	25	263
228	0,8	6,1	245	7	130
229	0,4	2,1	246	0,5	3,4
230	0,7	12	247	5	30
231	1,1	5,9	248	2,3	22
232	1,3	9,2	249	0,8	7
233	6,9	53	250	2,9	27
234	3,8	57	251	18,5	152
235	0,3	22	252	0,7	8,2
236	0,9	4,2	253	5	66
237	0,2	1,5			

Thử nghiệm gắn kết thụ thể vasopressin V1a chuột

Các tế bào và phối tử phóng xạ

Dòng tế bào 1321N1 bất tử (dòng B9/1321N1) biểu hiện cơ định và ổn định thụ thể vasopressin V1a chuột, vasopressin (8-L-Arginin), và hợp chất được đánh dấu [Phenylalanyl-3,4,5-^{3}H(N)] (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences) như là phối tử phóng xạ được sử dụng để xác định ái lực của hợp chất được điều chế.

Phương pháp

Chuẩn bị màng: Chế phẩm màng tế bào 1321N1 bất tử biểu hiện thụ thể Vasopressin V1a được nhân giống chuột được thực hiện theo phương pháp của Jarvis (Jarvis et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2004, 310:407-16). Các tế bào được tạo huyền phù trong dung dịch đệm điều chế (50mM Tris, 1mM EDTA, 0,1mM PMSF) và đồng nhất hóa bằng bộ đồ gốm đồng nhất hóa bằng thủy tinh. Để tách phần màng thô, hai quy trình ly tâm liên tiếp (40000g trong 25 phút ở 4°C) đã được thực hiện, sau đó màng được đưa vào dung dịch đệm chuẩn bị trong bước rửa cuối, nó được chia thành các phần dịch được bảo quản ở nhiệt độ -80°C cho đến thời điểm đo.

Hàm lượng protein của màng được chuẩn bị được xác định theo phương pháp Lowry, sử dụng dòng pha loãng tiêu chuẩn của albumin huyết thanh bò (BSA) (Lowry et al., *J Biol Chem* 1951, 193:265-75).

Thử nghiệm gắn kết với thụ thể: Trong thử nghiệm gắn kết với thụ thể, các chất có ái lực không xác định được sử dụng ở tối thiểu 8 nồng độ khác nhau, với 3 mức tương đương ở mỗi nồng độ. Để xác định giá trị ái lực cuối, kết quả của ít nhất hai thử nghiệm độc lập đã được tính đến. Hỗn hợp thử nghiệm bao gồm dung dịch đệm ủ (50mM Tris-HCl, pH 7,4 + 3% BSA), chế phẩm màng tế bào 1321N1 biểu hiện thụ thể vasopressin V1a chuột (152µg/ml) và vasopressin (8-L-Arginin), [Phenylalanyl-3,4,5-^{3}H(N)] là phối tử phóng xạ (nồng độ K_D ~ 35-50%).

Các giá trị gắn kết không đặc hiệu được xác định với sự có mặt của $1,2x10^{-6}$ M (Arg^8)-vasopressin không được đánh dấu. Các mẫu được ủ trong tổng thể tích 0,33 ml trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ 27°C. Các phối tử gắn kết với màng và tự do được tách ra bằng cách lọc qua UniFilter® GF/B™ được tẩm 0,5% polyetyleneimin. Sau khi làm khô các đĩa lọc, 40µl hỗn hợp nhấp nháy Microscint-20 (Packard) được cho vào các mẫu này. Cuối cùng, hoạt tính phóng xạ được đo bằng cách sử dụng Bộ đếm Vi bản MicroBeta^2 (Perkin Elmer).

Khả năng kẹp phối tử phóng xạ của một chất được xác định trong ít nhất hai thử nghiệm độc lập. Sự gắn kết phối tử phóng xạ đặc hiệu có thể được định nghĩa là sự khác biệt giữa sự gắn kết toàn phần và không đặc hiệu khi có lượng bão hòa của phối tử không được đánh dấu hoặc nồng độ khác nhau của chất cần thử nghiệm. Các kết quả được đưa ra dưới dạng phần trăm ức chế gắn kết dặc hiệu đạt được với sự có mặt của chất cần thử nghiệm.

Số liệu IC_{50} (tức là nồng độ của của chất chưa biết mà thay thế 50% phối tử phóng xạ được gắn kết đặc hiệu) được tính toán từ đường cong nồng độ-dịch chuyển bằng cách sử dụng phương pháp toán học phù hợp sigmoid $y = (A1-A2)/(1+(x/x_0)p)+A2$ bằng phần mềm Origin 7.5. (OriginLab Corporation, Northampton, USA). Trong quá trình phù hợp hóa, các tiệm cận không cố định. Các giá trị K_i (hằng số ức chế) được đưa ra bằng phương trình Cheng-Prusoff $K_i = IC_{50}/[1+(L/K_D)]$ trong đó [L] là nồng độ phối tử phóng xạ được sử dụng trong thử nghiệm này và $[K_D]$ là ái lực của phối tử được đánh dấu hoạt tính phóng xạ cho thụ thể được nêu ra. K_D được xác định trước bằng cách sử dụng đường cong Scatchard.

Bảng 2: Ái lực gắn kết của một số hợp chất theo sáng chế được đo trong thử nghiệm gắn kết thụ thể vasopressin V1a chuột

Ví dụ số	K_i (nM) trên dòng tế bào mV1a
8	161
9	31
24	25
25	353
26	15
53	1,1
54	43
55	21
57	12
62	0,6
63	13

Thử nghiệm gắn kết với thụ thể vasopressin V2 người

Các tế bào và phối tử phóng xạ

Dòng tế bào 1321N1 bất tử (Perkin Elmer, ES-363-M400UA)(LotNo:1765208) biểu hiện ổn định và cơ định thụ thể vasopressin V2 người, màng tế bào CHO-K1 biểu hiện thụ thể vasopressin V2 người (Perkin Elmer, 6110541400UA) và vasopressin (8-L-Arginin), hợp chất được đánh dấu [Phenylalanyl-3,4,5-^{3}H(N)] (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences) làm phối tử phóng xạ được sử dụng để xác định ái lực của hợp chất được điều chế.

Phương pháp

Thử nghiệm liên kết với thụ thể: Trong xét nghiệm gắn kết với thụ thể, các chất có ái lực không xác định được sử dụng ở mức tối thiểu 8 nồng độ khác nhau, với 3 mức tương đương ở mỗi nồng độ. Để xác định giá trị ái lực cuối, kết quả của ít nhất hai thí nghiệm độc lập đã được tính đến. Hỗn hợp xét nghiệm bao gồm dung dịch đệm ủ (50mM Tris-HCl, pH 7,4 + 3% BSA), chế phẩm màng tế bào 1321N1 biểu hiện thụ thể vasopressin V2 người (1,82µg/ml) và Vasopressin (8-L-Arginin), [Phenylalanyl-3,4,5-^{3}H(N)] làm phối tử phóng xạ (~nồng độ của K_D).

Các giá trị gắn kết không đặc hiệu được xác định với sự có mặt của $1,2x10^{-6}$ M (Arg^8)-vasopressin không được đánh dấu. Các mẫu được ủ trong tổng thể tích 0,55 ml trong thời gian 90 phút ở nhiệt độ 27°C. Các phối tử gắn kết với màng và tự do được tách ra bằng cách lọc qua UniFilter® GF/B™ được tẩm 0,5% polyetyleneimin. Sau khi làm khô các đĩa lọc, 40µl hỗn hợp nhấp nháy Microscint-20 (Packard) được cho vào các mẫu này. Cuối cùng, hoạt tính phóng xạ được đo bằng cách sử dụng Bộ đếm Vi bản MicroBeta^2 (Perkin Elmer).

Khả năng dịch chuyển phối tử phóng xạ của một chất được xác định trong ít nhất hai thử nghiệm độc lập. Sự gắn kết phối tử phóng xạ đặc hiệu có thể được định nghĩa là sự khác biệt giữa sự gắn kết toàn phần và không đặc hiệu với sự có mặt của lượng bão hòa của phối tử không được đánh dấu hoặc nồng độ khác nhau của chất cần thử nghiệm. Các kết quả này được đưa ra dưới dạng phần trăm ức chế gắn kết đặc hiệu đạt được với sự có mặt của chất cần thử nghiệm.

Số liệu IC_{50} (tức là nồng độ của chất chưa biết mà thay thế 50% phối tử phóng xạ được gắn kết đặc hiệu) được tính toán từ đường cong nồng độ-dịch chuyển bằng cách sử dụng phương pháp toán học phù hợp sigmoid $y = (A1-A2)/(1+(x/x_0)p)+A2$ bằng phần mềm Origin 7.5. (OriginLab Corporation, Northampton, USA). Trong quá trình phù hợp hóa, các tiệm cận không cố định. Các giá trị K_i (hằng số ức chế) được đưa ra bằng phương trình Cheng-Prusoff $K_i = IC_{50}/[1+(L/K_D)]$ trong đó [L] là nồng độ phối tử phóng xạ được sử dụng trong thử nghiệm này và [K_D] là ái lực của phối tử được đánh dấu hoạt tính phóng xạ cho thụ thể được nêu ra. K_D được xác định trước bằng cách sử dụng đường cong Scatchard.

Bảng 3: Ái lực gắn kết của một số hợp chất theo sáng chế được đo trong thử nghiệm gắn kết với thụ thể vasopressin V2 người trên dòng tế bào 1321N1

Ví dụ số	K_i hoặc % ức chế ở 1µM trên dòng tế bào 1321N1 hV2
1	4%
6	3%
8	3050 nM
9	1190 nM
18	255 nM
19	610 nM
20	365 nM
21	35%
24	2190 nM
25	6%
26	36%
47	366 nM
53	40 nM
54	662 nM
55	469 nM
57	446 nM
62	53 nM
63	575 nM

Phương pháp

Thử nghiệm gắn kết với thụ thể được thực hiện ở ít nhất 8 nồng độ, với hai hoặc ba mẫu song song trong mỗi nồng độ, trong ít nhất hai thí nghiệm độc lập sử dụng dung dịch đệm ủ (50mM Tris-HCl, 5mM $MgCl_2$, pH 7,4 + 0,1% BSA), chế phẩm màng tế bào CHO-K1 (Perkin Elmer, 6110541400UA) biểu hiện thụ thể vasopressin V2 người (7µg/µl) và Vasopressin (8-L-Arginin), [Phenylalanyl-3,4,5-^{3}H(N)] là phối tử phóng xạ (~nồng độ của K_D).

Các giá trị gắn kết không đặc hiệu có thể được xác định với sự có mặt của 1,2 x 10^{-6} M (Arg^8)-vasopressin không được đánh dấu. Các mẫu được ủ trong tổng thể tích 0,55 mL trong thời gian 90 phút ở nhiệt độ 27°C. Các phối tử gắn kết với màng và tự do được tách ra bằng cách lọc qua UniFilter® GF/B™ được tẩm polyetyleneimin. Các đĩa lọc này được rửa ba lần bằng 0,5 mL dung dịch đệm rửa được làm lạnh bằng đá (50mM Tris-HCl, pH 7,4). Sau khi làm khô các đĩa lọc, 40µl hỗn hợp nhấp nháy Microscint20 (Packard) được cho vào mỗi lỗ. Cuối cùng, hoạt tính phóng xạ được đo bằng cách sử dụng máy phân tích nhấp nháy chất lỏng Tri-Carb 2900TR (Perkin Elmer).

Sự thay thế phối tử phóng xạ của một chất được xác định trong ít nhất hai thử nghiệm độc lập. Sự gắn kết phối tử phóng xạ đặc hiệu có thể được xác định là sự khác biệt giữa gắn kết toàn phần và không đặc hiệu khi có lượng bão hòa của phối tử không được đánh dấu hoặc nồng độ khác nhau của chất cần thử nghiệm. Các kết quả được đưa ra dưới dạng phần trăm ức chế gắn kết đặc hiệu đạt được với sự có mặt của chất cần thử nghiệm.

Số liệu IC_{50} (tức là nồng độ của chất chưa biết mà thay thế 50% phối tử phóng xạ được gắn kết đặc hiệu) được tính toán từ đường cong nồng độ-dịch chuyển bằng cách sử dụng phương pháp toán học phù hợp sigmoid $y = (A1-A2)/(1+(x/x_0)p)+A2$ bằng phần mềm Origin 7.5. (OriginLab Corporation, Northampton, USA). Trong quá trình phù hợp hóa, các tiệm cận không cố định. Các giá trị K_i (hằng số ức chế) được đưa ra bằng phương trình Cheng-Prusoff $K_i = IC_{50}/[1+(L/K_D)]$ trong đó [L] là nồng độ phối tử phóng xạ được sử dụng trong thử nghiệm này và [K_D] là ái lực của phối tử được đánh dấu hoạt tính phóng xạ cho thụ thể được nêu ra. K_D được xác định trước bằng cách sử dụng đường cong Scatchard.

Số liệu ái lực (K_i) được đo trên dòng tế bào 1321N1 biểu hiện thụ thể vasopressin V2 người có mối tương quan rất gần với các kết quả K_i được tạo ra với dòng tế bào CHO-K1 biểu hiện thụ thể vasopressin V2 người.

Thử nghiệm V1a chức năng *in vivo*

Động vật

Chuột đực (NMRI, ToxiCoop) nặng 18-40g được sử dụng. Động vật được giữ ít nhất 5 ngày sau khi chuyển đến, trong quá trình nuôi và đo lường các con chuột này được cho ăn và uống theo nhu cầu *ad libitum*. Các thử nghiệm này đã được Ủy ban bảo vệ động vật địa phương (Local Animal Protection Committee) cho phép và thực hiện theo các Chỉ thị bảo vệ động vật châu Âu (European Animal Protection Directives - *EU Directive 2010/63/EU*).

Phương pháp

Hành vi của động vật được đo bằng hệ thống phân tích hành vi tự động (LABORAS^{TM}). Các cảm biến đặt bên dưới bục phát hiện rung động cơ học do chuyển động của động vật tạo ra và biến thành tín hiệu điện (Quinn et al., *J Neurosci Methods* 2003, 130:83-92). Sau khi phân tích tín hiệu, hệ thống sẽ phân tích thời gian dành cho các thông số hành vi sau: vận động, bất động, leo trèo, chải lông. Thuật toán chải lông theo định nghĩa có thể đo lường phản ứng hành vi cào. Trong quá trình thử nghiệm, chuột được xử lý trước bằng chất thử nghiệm hoặc tá dược lỏng, và sau giai đoạn tiền xử lý, hợp chất tạo hành vi cầy xước (dưới da, 0,3 mg/kg oxytocin) được sử dụng, và sau đó các con chuột này được đặt riêng vào chuồng đo. Hành vi của chúng được theo dõi trong thời gian 1 giờ. Để giảm hoạt động thám hiểm, các con chuột được đo sau khi làm quan với chuồng 1 giờ. Các thông số hành vi được so sánh với các thông số đo song song của các con chuột đối chứng.

Hiệu quả ức chế hành vi của các chất được tính bằng các giá trị trung bình của các nhóm được xử lý bằng tá dược lỏng được đo song song và được biểu thị bằng phần trăm ức chế: 0% được biểu thị là giá trị trung bình của hành vi cào của các con chuột được xử lý trước bằng tá dược lỏng (và nước muối sinh lý được xử lý trước tá dược lỏng), trong khi 100% được biểu thị bằng giá trị trung bình của hành vi cào các con chuột được xử lý trước bằng tá dược lỏng đã nhận được oxytocin dưới da. Để phân

tích thống kê, phân tích phương sai một chiều (ANOVA) với kiểm định postkey Tukey đã được sử dụng.

Bất ngờ đã phát hiện ra rằng một số hợp chất theo sáng chế đã tạo ra hiệu quả đáng kể đối với trong thử nghiệm chức năng *in vivo* thụ thể V1a trên chuột.

Bảng 4: Hiệu quả của một số hợp chất theo sáng chế trong thử nghiệm chức năng *in vivo* V1a trên chuột: sự ức chế phản ứng hành vi cào do oxytocin gây ra sau khi xử lý trước 10 mg/kg qua đường miệng ở chuột.

Ví dụ số	(%) ức chế	Ví dụ số	(%) ức chế
8	64	63	49
9	106*	66	76
12	34	74	30
23	75	88	79
24	94*	89	50
25	42*	96	49
26	71	99	60
29	89	100	96
53	118	101	105
54	70	103	71
55	91	104	67
56	92	126	43
57	84	157	108
58	96	198	41
60	40	204	65
61	41	205	66
62	99		

* sau khi xử lý trong màng bụng

Mô hình valproat trước khi sinh của rối loạn phổ tự kỷ (ASD: *autism spectrum disorder*) ở chuột

Mô hình valproat trước khi sinh có cấu trúc tuyệt vời và tính hợp lệ bề ngoài, do đó nó là mô hình động vật được chấp nhận rộng rãi của ASD (Christensen et al, *JAMA* 2013, 309:1696-1703; Roullet et al, *Neurotoxicol Teratol.* 2013, 36:45-56). Trong mô

hình này, chuột Wistar cái đã giao phối thời gian (Harlan, UK) được điều trị bằng một liều axit valproic (VPA, 600 mg/kg trong màng bụng) trong 12,5 ngày của thai kỳ. Sau khi sinh và tách ra, thế hệ con đực kiểm tra được giữ trong điều kiện phòng thí nghiệm tiêu chuẩn cho đến khi hoàn thành các nghiên cứu. Bốn con chuột được nhốt chung trong chuồng tiêu chuẩn ở nhiệt độ bên ngoài 22-24°C và trong chu kỳ sáng tối 12-12 giờ (07h30 sáng -07h30 tối). Thức ăn và nước uống được cấp tùy ý. Sau một lần điều trị hàng ngày bằng chất thử nghiệm trong 7 ngày và tiền xử lý vào ngày đo, hành vi của chuột được đánh giá trong thử nghiệm ưa thích xã hội vào ngày thứ 59 hoặc 60 sau sinh. Thử nghiệm ưa thích xã hội là phương pháp thử nghiệm được chấp nhận rộng rãi để xác định hành vi tự kỷ của loài gặm nhấm (Nadler et al, *Genes Brain Behav* 2004, 3:303-314; Bambini-Junior et al, *Brain Res* 2011, 1408:8-16). Thử nghiệm này bao gồm hai mô hình, đầu tiên là thử nghiệm tránh tiếp cận xã hội. Trong mô hình này, hành vi xã hội của động vật được kiểm tra có thể được xác định bằng một thiết bị ba buồng đặc biệt. Trong thiết bị này, hành vi tiếp xúc của khu vực cho cùng loài và tách biệt trống rỗng được bao quanh bởi một bức tường đục lỗ có thể được kiểm tra và so sánh. Những con chuột được điều trị trước khi sinh bằng valproat tạo ra hành vi tự kỷ và dành ít thời gian hơn đáng kể để tìm kiếm phản ứng đối với cùng loài so với động vật đối chứng được điều trị bằng tá dược lỏng trong tử cung (*in utero*). Một ngày sau, vào ngày thứ 60 sau khi sinh, chuột đã được thử nghiệm trong mô hình ghi nhớ xã hội và nhận biết. Trong trường hợp này, hành vi tiếp xúc với động vật cùng loài mới, chưa biết trước đây có thể được đo lường so với động vật cùng loài quen thuộc.

Trong mô hình tránh tiếp xúc xã hội, chuột được điều trị bằng valproat (VPA/VEH) cho thấy giảm đáng kể thời gian hoạt động dành cho hành vi xã hội so với động vật đối chứng được điều trị bằng tá dược lỏng trong tử cung (VEH/VEH). Một số hợp chất 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1] benzazepin theo sáng chế được thế ở vị trí 5 có hiệu quả bất ngờ trong thử nghiệm này và phương pháp điều trị đã đảo ngược đáng kể về mặt thống kê giá trị của VPA/VEH so với giá trị của động vật được điều trị bằng VEH/VEH.

Chuột được điều trị bằng SAHA (suberoil anilide hoặc vorinuler) được sử dụng làm đối chứng dương tính cũng cho thấy sự gia tăng đáng kể về mặt thời gian dành cho phản ứng tìm kiếm xã hội (Foley et al, *Eur J Pharmacol* 2014, 727:80-86).

Trong mô hình nhận biết bộ nhớ xã hội, chuột được điều trị valproat cho thấy sự giảm đáng kể thời gian hoạt động dành cho việc tìm kiếm động vật mới, không quen biết so với động vật đối chứng được điều trị bằng tá dược lỏng trong tử cung. Một số hợp chất 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin theo sáng chế được thế ở vị trí 5 làm cho hành vi của động vật được xã hội hóa nhiều hơn và có khả năng làm tăng đáng kể thời gian hoạt động dành cho việc tìm kiếm phản ứng từ các động vật mới. Thật bất ngờ, việc điều trị đã đảo ngược giá trị của VPA/VEH thành giá trị VEH/VEH ở động vật được điều trị. Chuột được điều trị bằng SAHA được sử dụng làm đối chứng dương tính cũng cho thấy sự gia tăng đáng kể về mặt thống kê trong thời gian dành cho việc đáp ứng tìm kiếm.

Do đó, một số hợp chất của sáng chế đã thể hiện lợi ích hành vi đáng kể trong mô hình động vật hiện tại ngụ ý các triệu chứng lâm sàng của ASD, do đó cung cấp cơ hội điều trị cho việc điều trị các triệu chứng ASD ở người.

Bảng 5: Ảnh hưởng của thời gian tiếp xúc tích cực trong các mô hình tránh tiếp cận xã hội và nhận biết bộ nhớ xã hội đối với các hợp chất nhất định của sáng chế

	tránh tiếp cận xã hội		nhận biết bộ nhớ xã hội	
	thời gian tiếp xúc tích cực [giây]	% hiệu quả	thời gian tiếp xúc tích cực mới [giây]	% hiệu quả
Ví dụ 26				
VEH/VEH	147,1 ± 13,8		136,6 ± 7,6	
VPA/VEH	41,1 ± 8,2		18,0 ± 6,2	
VPA/SAHA				
5 mg/kg i.p.	156,0 ± 6,7	115	155,5 ± 5,8	137
VPA/ Ví dụ 26				
1,5 mg/kg i.p.	71,2 ± 15,9	30	83,7 ± 11,8	66
5 mg/kg i.p.	116,4 ± 22,5	75	133,5 ± 10,0	115
15 mg/kg i.p.	148,7 ± 8,3	107	141,9 ± 9,1	124

i.p.: trong màng bụng

Số liệu được trình bày trong bảng được đưa ra là giá trị trung bình ± sai số chuẩn của giá trị trung bình (S.E.M.) và được làm tròn thành một số thập phân sau dấu phẩy một. Tỷ lệ phần trăm được tính từ số liệu thô và làm tròn đến giá trị nguyên (trong đó VEH/VEH = 100%, VPA/VEH = 0%).

Sáng chế sẽ được minh họa thêm bằng các phương án sau mà không giới hạn phạm vi của sáng chế đối với các phương án này. Từ phần mô tả ở trên và từ các ví dụ, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể xác định dấu hiệu cơ bản của sáng chế và không nằm ngoài bản chất và phạm vi của sáng chế, có thể thực hiện một số thay đổi và sửa đổi để điều chỉnh sáng chế theo các ứng dụng và điều kiện khác nhau. Do đó, sáng chế không giới hạn trong các ví dụ minh họa sau, mà thật ra là phạm vi được xác định bởi Yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Nói chung, các hợp chất có công thức chung (I) có thể được điều chế theo hiểu biết chung của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và/hoặc các phương pháp được mô tả trong các ví dụ và/hoặc các hợp chất trung gian. Dung môi, nhiệt độ, áp suất và các điều kiện phản ứng khác có thể dễ dàng được lựa chọn bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Nguyên liệu ban đầu có sẵn trên thị trường và/hoặc có thể dễ dàng điều chế bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Trong quá trình điều chế các hợp chất, các kỹ thuật kết hợp có thể được sử dụng, ví dụ, khi các nhóm trung gian hiện tại phù hợp để sử dụng các phương pháp này.

Trong phần mô tả các phương pháp tổng hợp, các thuật ngữ và các từ viết tắt sau đây được sử dụng:

dry = khan (anhydrous):

Boc = *tert*-butoxycarbonyl

DIPEA = *N,N*-diisopropyl-etylamin

DMAP = 4-dimetylamino-pyridin

DMF = *N,N*-dimetylformamit

EDC = *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimid hydroclorua

HOBt = 1-hydroxybenzotriazol hydrat

HBTU = *N,N,N',N'*-tetrametyl-O-(1*H*-benzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat

K_2CO_3 = kali cacbonat

thuốc thử Lawesson = 2,4-bis(4-metoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfua

axit Meldrum = 2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion

$MgSO_4$ = magie sulfat

$NaBH_4$ = natri bohydrua

$NaBH(OAc)_3$ = natri triaxetoxy bohydrua

$NaHCO_3$ = natri bicacbonat

NaCl = natri clorua

Na_2CO_3 = natri cacbonat

NaOH = natri hydroxit

Na_2SO_4 = natri sulfat

Pd/C = paladi trên cacbon

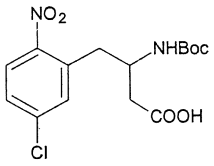
Phg = phenylglyxin

Pt/C = platin trên cacbon

THF = tetrahydrofuran

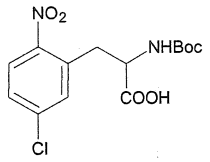
Chất trung gian 1

Axit 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(5-clo-2-nitrophenyl)butanoic



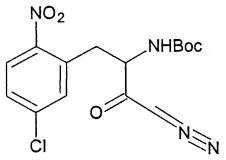
Phương pháp A)

a) Axit 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(5-clo-2-nitrophenyl)propanoic



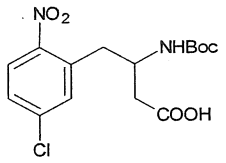
Cho 3,35g di-*tert*-butyl dicacbonat (15,4mmol) vào hỗn hợp đã được làm lạnh và được khuấy gồm axit 3,03g (12,4mmol) 2-amino-3-(5-clo-2-nitrophenyl)propanoic (N.A. Meanwell et al., *J Med Chem* 1991, *34:*2906-2916), 55ml 1,4-dioxan, 12ml nước và 12,4ml dung dịch NaOH 10% và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 7 bằng dung dịch 10% axit clohydric, và cô đặc hỗn hợp này. Cho diclometan vào phần cặn và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Chất rắn kết tủa này được lọc, rửa bằng diclometan, dịch lọc được cô và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=9:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 3,83g (90%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 367,1 $(M+Na)^+$.

b) *tert*-butyl *N*-[1-(5-clo-2-nitrophenyl)-4-diazo-3-oxobutan-2-yl]carbamat



Hỗn hợp gồm 2,55g axit (7,4mmol) 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(5-clo-2-nitrophenyl)propanoic, 40ml dietyl ete và 1,25ml (9,0mmol) trietylamin được làm lạnh đến nhiệt độ -30°C và thêm từng giọt 1,15ml (8,9mmol) isobutyl cloformat vào đồng thời khuấy trộn. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -30°C trong thời gian 15 phút, tiếp đó dung dịch chứa 0,7 M diazometan trong 50ml dietyl ete được thêm từng giọt vào giữ nhiệt độ nằm trong khoảng từ -25°C đến -30°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 1 giờ, tiếp đó diazometan dư được phân hủy bằng axit axetic. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, độ pH được điều chỉnh đến 7 bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, các pha được tách riêng và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=95:5 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 1,72g (63%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 391,1 $(M+Na)^+$.

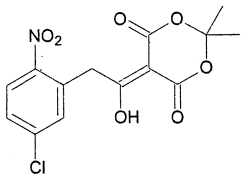
c) Axit 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(5-clo-2-nitrophenyl)butanoic



Hỗn hợp gồm 8,26g (22,4mmol) *tert*-butyl *N*-[1-(5-clo-2-nitrophenyl)-4-diazo-3-oxobutan-2-yl]carbamat, 300ml 1,4-dioxan, 60ml nước và 0,49g (2,1mmol) bạc benzoat được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ, tiếp đó được pha loãng bằng 300ml etyl axetat, cho thêm 300ml axit clohydric 5% vào và các pha được tách riêng. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=9:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 5,28g (66%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 381,1 $(M+Na)^+$.

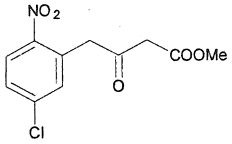
Phương pháp B)

a) 5-[2-(5-clo-2-nitrophenyl)-1-hydroxyetyliden]-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion



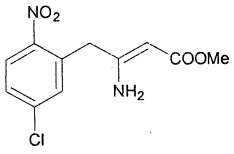
4,925g (22,84mmol) axit (5-clo-2-nitrophenyl)axetic (Enamin Ltd.) được hòa tan trong 250ml axetonitril và 8,95ml (51,4mmol) DIPEA, Cho 279mg (2,3mmol) DMAP và 3,72g (25,1mmol) axit Meldrum vào đồng thời khuấy trộn. Sau khi làm mát, cho từ từ từng giọt 3,1ml (25,1mmol) pivaloyl clorua vào để giữ nhiệt độ dưới 30°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 45°C, tiếp đó dung dịch phản ứng được làm lạnh đến 0°C và cho thêm 90ml 1*N* axit clohydric và 90ml nước vào. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và làm khô. Do đó, thu được 6,62g (85%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

b) metyl 4-(5-clo-2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat



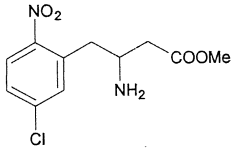
Hỗn hợp gồm 6,62g (19,4mmol) 5-[2-(5-clo-2-nitrophenyl)-1-hydroxyetyliden]-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion, 70ml metanol và 280ml toluen được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, 130ml dung dịch NaCl bão hòa và 100ml etyl axetat được thêm vào, các pha được tách riêng, pha hữu cơ được làm khô trên khan $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Do đó, thu được 5,21g (99%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu kem, chất này được kết tinh khi để yên trong ngày. MS (ESI) m/z 272,1 $(M+H)^+$.

c) metyl 3-amino-4-(5-clo-2-nitrophenyl)but-2-enoat



Hỗn hợp gồm 5,40g (20mmol) metyl 4-(5-clo-2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat, 60ml metanol và 7,8g (101mmol) amoni axetat được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 5 giờ tiếp đó được cô đặc. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào phần cặn và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc. Do đó, thu được 4,85g (90%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI) m/z 271,7 $(M+H)^+$.

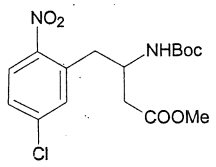
d) metyl 3-amino-4-(5-clo-2-nitrophenyl)butanoat



11,23g (41,5mmol) metyl 3-amino-4-(5-clo-2-nitrophenyl)but-2-enoat được hòa tan trong 120ml axit axetic và 6,27g (29,6mmol) $NaBH(OAc)_3$ được thêm vào đồng thời làm lạnh và khuấy trộn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và cho 6,27g (29,6mmol) $NaBH(OAc)_3$ nữa vào. Hỗn hợp

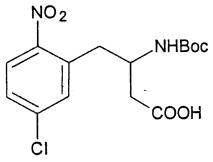
phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ và được rót vào nước được làm lạnh bằng đá. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 8 bằng K_2CO_3 rắn và được chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc. Do đó, thu được 11,32g (100%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng. MS (ESI) m/z 273,7 $(M+H)^+$.

e) metyl 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(5-clo-2-nitrophenyl)butanoat



Cho 11,32g (51,9mmol) di-*tert*-butyl dicacbonat vào hỗn hợp gồm 11,32g (41,5mmol) metyl 3-amino-4-(5-clo-2-nitrophenyl)butanoat, 330ml metanol và 6,82g (82,4mmol) $NaHCO_3$ đồng thời làm lạnh và khuấy trộn và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, cho thêm 500ml nước vào phần cặn, sản phẩm kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và làm khô. Do đó, thu được 13,83g (89%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng. MS (ESI) m/z 395,0 $(M+Na)^+$.

f) Axit 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(5-clo-2-nitrophenyl)butanoic

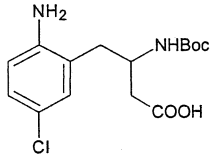


Cho 8g (190mmol) lithi hydroxit monohydrat vào hỗn hợp được khuấy của 13,83g (37,1mmol) metyl 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(5-clo-2-nitrophenyl)butanoat, 260ml THF, 130ml metanol và 130ml nước, đồng thời khuấy trộn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ, và tiếp đó cô đặc. Cho 300ml nước vào phần cặn, độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 5 bằng 10% axit clohydric và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sản phẩm kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và làm

khô. Do đó, thu được 13,2g (99%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 381,1 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 2

Axit 4-(2-amino-5-clophenyl)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoic



Phương pháp A)

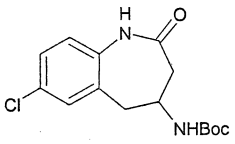
Cho 1,35g (35,7mmol) $NaBH_4$ vào hỗn hợp gồm 5,28g (14,7mmol) axit 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(5-clo-2-nitrophenyl)butanoic (Chất trung gian 1), 140ml metanol và 350mg (1,47mmol) nickel clorua hexahydrat kết hợp làm lạnh bằng nước đá, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 6 bằng 10% axit clohydric, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, dịch lọc được cô và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=9:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 2,11g (44%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 351,2 $(M+Na)^+$.

Phương pháp B)

Cho 300mg chất xúc tác 5% Pt/C vào hỗn hợp gồm 3,0g (8,34mmol) axit 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(5-clo-2-nitrophenyl)butanoic (Chất trung gian 1) và 400ml toluen trong môi trường argon, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí hydro. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất xúc tác được lọc qua Celite, được rửa bằng metanol, và dịch lọc được cô đặc. Do đó, thu được 2,64g (96%) hợp chất nêu ở đề mục này.

Chất trung gian 3

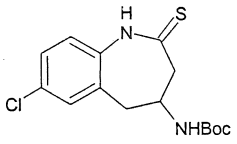
***tert*-butyl (7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat**



Khuấy hỗn hợp gồm 5,52g (16,79mmol) axit 4-(2-amino-5-clophenyl)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoic (Chất trung gian 2), 60ml DMF, 3,9g (20,34mmol) EDC, 7ml (40,2mmol) DIPEA và 3,08g (20,1mmol) HOBt ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ, tiếp đó cô đặc hỗn hợp phản ứng. 100ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào phần cặn, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sản phẩm kết tinh được lọc ra, rửa bằng nước, và làm khô. Do đó, thu được 4,71g (90%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 333,1 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 4

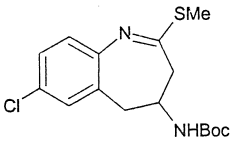
***tert*-butyl (7-clo-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat**



Khuấy hỗn hợp gồm 2,35g (7,56mmol) *tert*-butyl (7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 3), 65ml pyridin và 3,98g (9,84mmol) thuốc thử Lawesson ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 4 giờ, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc. 100ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào phần cặn và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sản phẩm kết tinh được lọc ra, rửa bằng nước, và làm khô. Do đó, thu được 2,32g (94%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 327,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 5

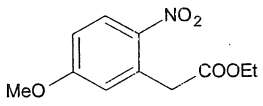
***tert*-butyl [7-clo-2-(metylsulfanyl)-4,5-dihydro-3H-1-benzazepin-4-yl]carbamat**



Hỗn hợp gồm 2,32g (7,1mmol) *tert*-butyl (7-clo-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 4), 140ml axeton, 1,96g (14,2mmol) K_2CO_3 và 1,33ml (21,4mmol) iodometan được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, nước được thêm vào phần cặn và được chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được làm khô trên khan Na_2SO_4, lọc, và cô đặc. Do đó, thu được 2,04g (84%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 341,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 6

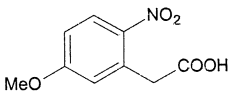
etyl (5-metoxy-2-nitrophenyl)axetat



Cho từng giọt hỗn hợp khô gồm 3,86ml (36,3mmol) etyl cloaxetat, 5,56g (36,3mmol) 4-nitroanisol (Merck) và 40ml DMF khô vào hỗn hợp gồm 10,18g (90,7mmol) kali-tert-butoxit và 90ml DMF ở nhiệt độ 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng màu đỏ tía sẫm thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 2,5 giờ, tiếp đó 35ml 3*N* axit clohydric được thêm vào từng giọt và được pha loãng bằng nước. Hỗn hợp phản ứng được chiết hai lần bằng etyl axetat, pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng dung dịch nước NaCl, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Do đó, thu được 7,33g (84%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu. MS (ESI) m/z 240,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 7

Axit (5-metoxy-2-nitrophenyl)axetic

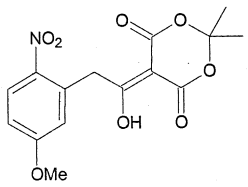


Khuấy hỗn hợp gồm 7,33g (30,6mmol) etyl (5-metoxy-2-nitrophenyl)axetat (Chất trung gian 6), 1,54g (36,8mmol) monohydrat lithi hydroxit, 90ml THF và 45ml nước ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Dung môi hữu cơ được làm bay hơi và phần cặn được chiết bằng etyl axetat. Cho 40ml 1*N* axit clohydric vào pha

nước, chiết hai lần bằng etyl axetat, pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Do đó, thu được 2,27g (35%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 229,1 $(M+NH_4)^+$.

Chất trung gian 8

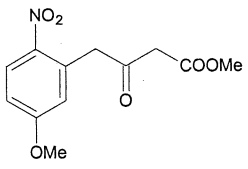
5-[1-hydroxy-2-(5-metoxy-2-nitrophenyl)etyliden]-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion



Cho từng giọt 1,46ml (11,8mmol) trimetylaxetyl clorua vào hỗn hợp gồm 2,27g (10,7mmol) axit (5-metoxy-2-nitrophenyl)axetic (Chất trung gian 7), 40ml axetonitril khô, 1,70g (11,8mmol) axit Meldrum, 131mg (1,07mmol) DMAP và 4,21ml (24,2mmol) DIPEA, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, cho từng giọt 26ml 1*N* axit clohydric vào và pha loãng bằng 60ml nước. Sản phẩm kết tủa được lọc ra, rửa bằng nước và làm khô trên phospho pentoxit trong tủ sấy chân không. Do đó, thu được 2,45g (68%) hợp chất nêu ở đề mục này, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 9

metyl 4-(5-metoxy-2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat

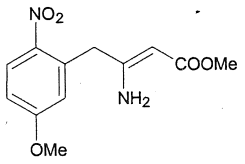


Hỗn hợp gồm 2,45g (7,26mmol) 5-[1-hydroxy-2-(5-metoxy-2-nitrophenyl)etyliden]-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (Chất trung gian 8), 10ml metanol và 30ml toluen được khuấy ở 115°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, cho thêm etyl axetat và NaCl trong nước vào. Các pha được tách riêng, pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô

đặc. Xyclohexan được thêm vào phần cặn, được khuấy trong thời gian 1 giờ và sản phẩm được lọc ra. Do đó, thu được 1,85g (95%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 268,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 10

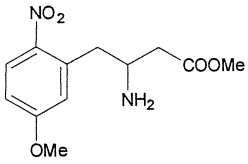
metyl 3-amino-4-(5-metoxy-2-nitrophenyl)but-2-enoat



Hỗn hợp gồm 1,07g (4mmol) metyl-4-(5-metoxy-2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat (Chất trung gian 9), 20ml metanol và 6,17g (80mmol) amoni axetat được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, khuấy trong thời gian 1 giờ, và sản phẩm được lọc ra. Do đó, thu được 0,92g (86%) hợp chất nêu ở đề mục này, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 11

metyl 3-amino-4-(5-metoxy-2-nitrophenyl)butanoat

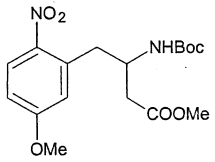


Cho 0,67g (17,8mmol) $NaBH_4$ vào 9ml axit axetic trong thời gian 45 phút đồng thời giữ nhiệt độ vào khoảng 10°C. Cho 0,79g (3mmol) metyl-3-amino-4-(5-metoxy-2-nitrophenyl)but-2-enoat (Chất trung gian 10) vào hỗn hợp tạo thành và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước đồng thời làm lạnh, tiếp đó được kiềm hóa bằng K_2CO_3 rắn và chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng dung dịch K_2CO_3 trong nước và tiếp đó bằng dung dịch NaCl trong nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc

và cô đặc. Do đó, thu được 0,69g (87%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 269,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 12

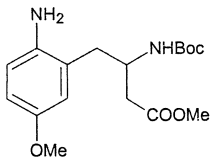
metyl 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(5-metoxy-2-nitrophenyl)butanoat



Cho 0,43g (5,14mmol) $NaHCO_3$ vào hỗn hợp gồm 0,69g (2,6mmol) metyl 3-amino-4-(5-metoxy-2-nitrophenyl)butanoat (Chất trung gian 11), 20ml metanol và 0,7g (3,22mmol) di-*tert*-butyl-dicacbonat ở nhiệt độ 10°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ, pha loãng bằng nước, và sản phẩm kết tủa được lọc. Do đó, thu được 0,72g (76%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 391,1 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 13

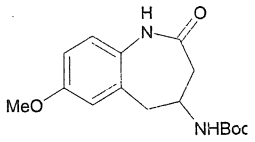
metyl 4-(2-amino-5-metoxyphenyl)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino] butanoat



Metyl 0,72g (2mmol) 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(5-metoxy-2-nitrophenyl)butanoat (Chất trung gian 12) trong 50ml metanol được hyđrat hóa với sự có mặt của 80mg 10% Pd/C ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất khí quyển. Sau khi lọc chất xúc tác, dịch lọc được cô để thu được 0,62g (94%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 339,3 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 14

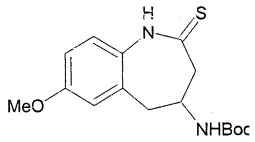
***tert*-butyl (7-metoxy-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl) carbamat**



Hòa tan 0,56g (1,7mmol) metyl 4-(2-amino-5-metoxyphenyl)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-butanoat (Chất trung gian 13) trong 12ml metanol và cho 0,26ml dung dịch 30% metanolic natri methoxit vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Cho 1,7ml 1*N* axit clohydric vào hỗn hợp phản ứng đồng thời làm lạnh, pha loãng bằng nước, và chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng nước và làm khô trên phospho pentoxit trong tủ sấy chân không. Do đó, thu được 0,4g (80%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 329,2 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 15

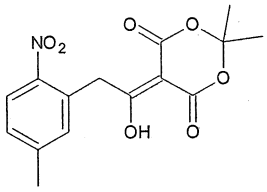
***tert*-butyl (7-metoxy-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat**



Hỗn hợp gồm 0,44g (1,4mmol) *tert*-butyl (7-metoxy-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 14), 20ml pyridin và 1,34g (3,3mmol) thuốc thử Lawesson được khuấy ở 120°C trong thời gian 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và rửa hai lần bằng dung dịch 5% $NaHCO_3$. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Dietyl ete được thêm vào phần cặn và chất rắn kết tủa được lọc ra sau 1 giờ khuấy trộn. Sản phẩm thô được kết tinh lại từ 7ml etanol để thu được 0,15g (32%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 345,2 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 16

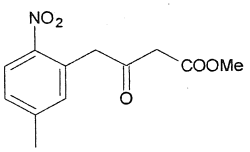
5-[1-hydroxy-2-(5-metyl-2-nitrophenyl)etyliden]-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 2-(5-metyl-2-nitrophenyl)axetic (Astatech Inc.) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 8, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 17

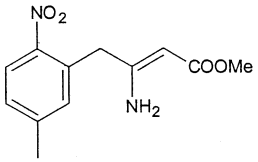
metyl 4-(5-metyl-2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 5-[1-hydroxy-2-(5-metyl-2-nitrophenyl)etyliden]-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (Chất trung gian 16) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 9, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 18

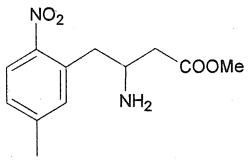
metyl 3-amino-4-(5-metyl-2-nitrophenyl)but-2-enoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl-4-(5-metyl-2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat (Chất trung gian 17) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 10, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 19

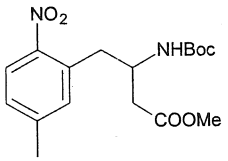
metyl 3-amino-4-(5-metyl-2-nitrophenyl)butanoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl-3-amino-4-(5-metyl-2-nitrophenyl)but-2-enoat (Chất trung gian 18) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 11, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 20

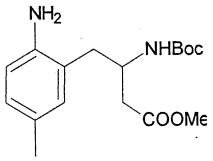
metyl 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(5-metyl-2-nitrophenyl)butanoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl-3-amino-4-(5-metyl-2-nitrophenyl)butanoat (Chất trung gian 19) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 12, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 21

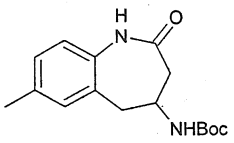
metyl 4-(2-amino-5-metyl-phenyl)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(5-metyl-2-nitrophenyl)butanoat (Chất trung gian 20) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 13, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 22

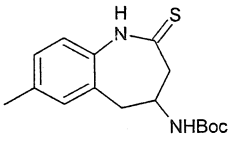
***tert*-butyl (7-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 4-(2-amino-5-metyl-phenyl)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]butanoat (Chất trung gian 21) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 14. MS (ESI) m/z 313,1 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 23

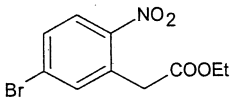
***tert*-butyl (7-metyl-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat**



Hỗn hợp gồm 0,71g (2,4mmol) *tert*-butyl (7-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 22), 25ml THF khan và 0,59g (1,47mmol) thuốc thử Lawesson được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng xyclohexan:etyl axetat =80:20 làm dung môi rửa giải để thu được 0,42g (56%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 307 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 24

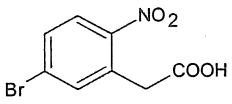
etyl (5-bromo-2-nitrophenyl)axetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 4-nitro-bromobenzen (Combi-Blocks Inc.) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 6. MS (ESI) m/z 305,1 $(M+NH_4)^+$.

Chất trung gian 25

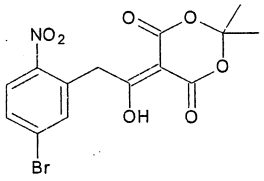
Axit (5-bromo-2-nitrophenyl)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl-(5-bromo-2-nitrophenyl)axetat (Chất trung gian 24) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 7, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 26

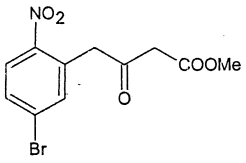
5-[1-hydroxy-2-(5-bromo-2-nitrophenyl)etyliden]-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit (5-bromo-2-nitrophenyl)axetic (Chất trung gian 25) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 8, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 27

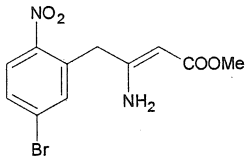
metyl 4-(5-bromo-2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 5-[1-hydroxy-2-(5-bromo-2-nitrophenyl)etyliden]-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (Chất trung gian 26) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 9. MS (ESI) m/z 335,0 $(M+NH_4)^+$.

Chất trung gian 28

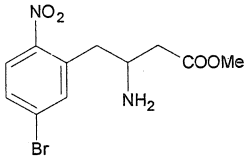
metyl 3-amino-4-(5-bromo-2-nitrophenyl)but-2-enoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl-4-(5-bromo-2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat (Chất trung gian 27) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 10, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 29

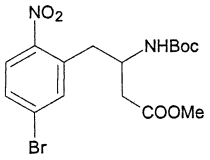
metyl 3-amino-4-(5-bromo-2-nitrophenyl)butanoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl-3-amino-4-(5-bromo-2-nitrophenyl)but-2-enoat (Chất trung gian 28) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 11. MS (ESI) m/z 319,0 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 30

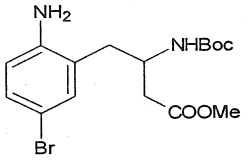
metyl 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(5-bromo-2-nitrophenyl)butanoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl-3-amino-4-(5-bromo-2-nitrophenyl)butanoat (Chất trung gian 29) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 12. MS (ESI) m/z 439,1 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 31

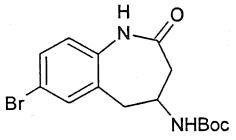
metyl 4-(2-amino-5-bromo-phenyl)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino] butanoat



2,45g (5,87mmol) metyl 3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(5-bromo-2-nitrophenyl)butanoat (Chất trung gian 30) trong 200ml toluen được hyđrat hóa ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất khí quyển với sự có mặt của 0,25g chất xúc tác 5% Pt/C. Sau khi lọc chất xúc tác, dịch lọc được cô để thu được 2,15g (94%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 409,1 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 32

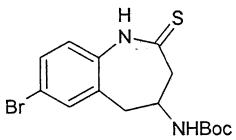
***tert*-butyl (7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat**



Cho 0,69g (6,11mmol) kali *tert*-butoxit vào hỗn hợp gồm 2,15g (5,55mmol) metyl 4-(2-amino-5-bromo-phenyl)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]butanoat (Chất trung gian 31) và 60ml THF khan dưới khí nitơ ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Tiếp đó đá khô được cho vào, và tiếp theo hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và nước. Các pha được tách riêng, pha nước được chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng Dung dịch NaCl trong nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Dietyl ete được thêm vào sản phẩm thô, được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được lọc và rửa bằng dietyl ete. Do đó, thu được 0,83g (42%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 409,1 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 33

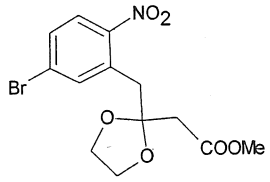
***tert*-butyl (7-bromo-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat**



Hỗn hợp gồm 0,83g (2,3mmol) *tert*-butyl (7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 32), 28ml THF khan và 0,57g (1,4mmol) thuốc thử Lawesson được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi, cho dietyl ete vào phần cặn và chất rắn kết tủa được lọc ra sau 1 giờ khuấy trộn. Do đó, thu được 0,79g (91%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 371 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 34

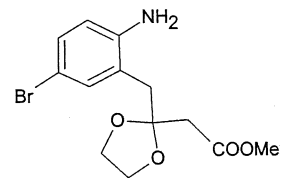
metyl [2-(5-bromo-2-nitrobenzyl)-1,3-dioxolan-2-yl]axetat



Hỗn hợp gồm 3,28g (10,4mmol) metyl 4-(5-bromo-2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat (Chất trung gian 27), 1,7ml metanol, 118mg (0,6mmol) p-toluen-sulfonic axit monohydrat, 5,68ml (52mmol) trimetyl orthoformat và 11,6ml (207mmol) etylen glycol được khuấy ở 50°C trong thời gian 96 giờ. Dung dịch K_2CO_3 trong nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, tiếp đó được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng xyclohexan:etyl axetat =80:20 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 2,29g (61%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 379,1 $(M+NH_4)^+$.

Chất trung gian 35

metyl [2-(2-amino-5-bromobenzyl)-1,3-dioxolan-2-yl]axetat

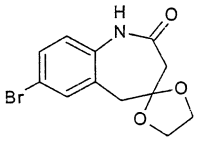


2,29g (6,4mmol) metyl-[2-(5-bromo-2-nitrobenzyl)-1,3-dioxolan-2-yl]axetat (Chất trung gian 34) trong 200ml toluen được hyđrat hóa ở nhiệt độ trong phòng dưới

áp suất khí quyển với sự có mặt của 0,56g chất xúc tác 5% Pt/C. Sau khi lọc chất xúc tác, dịch lọc được cô để thu được 2,1g (100%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 330,0 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 36

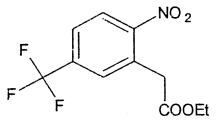
7-bromo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3H)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl [2-(2-amino-5-bromobenzyl)-1,3-dioxolan-2-yl]axetat (Chất trung gian 35) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 32. MS (ESI) m/z 300,0 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 37

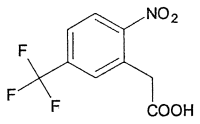
etyl [2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]axetat



Cho 7,45g (66,55mmol) kali *tert*-butoxit vào 75ml DMF trong điều kiện khuấy trộn và argon. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và dung dịch chứa 5,00g (26,16mmol) 1-nitro-4-(triflometyl)benzen (Apollo Scientific Ltd.) và 2,98ml (28,00mmol) este etyl axit cloaxetic trong 25ml DMF được thêm vào từng giọt. Thu được hỗn hợp phản ứng màu đỏ tía sẫm, hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong thời gian 1,5 giờ. Trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, cho axit clohydric 5% vào hỗn hợp phản ứng cho đến khi độ pH của dung dịch phản ứng vào khoảng 3. Như là kết quả của quá trình axit hóa, dung dịch phản ứng trở nên có màu vàng. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng 3x50ml etyl axetat và pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch NaCl bão hòa. Dung dịch phản ứng được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Do đó, thu được 6,86g (95%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam. MS (ESI) m/z 278,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 38

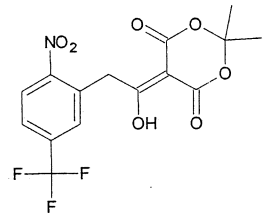
Axit [2-nitro-5-(triflometyl)phenyl] axetic



Hòa tan 6,85g (24,71mmol) etyl [2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]axetat (Chất trung gian 37) trong hỗn hợp phản ứng gồm 100ml THF, 50ml metanol và 50ml nước. Cho thêm 5,18g (123,45mmol) lithi hydroxit monohydrat vào dung dịch màu cam và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và sau khi pha loãng bằng nước, độ pH được điều chỉnh đến khoảng 4-5 bằng 1*N* axit clohydric. Chất kết tủa màu cam xuất hiện được lọc ra (nguyên liệu của bước trước đó, 1-nitro-4-(triflometyl)benzen). Quá trình axit hóa tiếp (pH = 2) tạo ra kết tủa tiếp (sản phẩm dự định), do đó, huyền phù được làm lạnh trong thùng nước đá-nước, chất kết tinh màu vàng được lọc ra và rửa bằng một chút nước. Pha nước có tính axit được chiết hai lần bằng 30ml etyl axetat, pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Sản phẩm màu vàng được làm khô trong lò sấy. Do đó, thu được 4,88g (79%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng. MS (ESI) m/z không ion hóa.

Chất trung gian 39

5-{1-hydroxy-2-[2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]etyliden}-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion

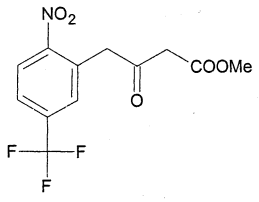


Hòa tan 4,79g (19,23mmol) axit [2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]axetic (Chất trung gian 38) trong 250ml axetonitril. Cho 7,54ml (43,30mmol) DIPEA, 3,05g (21,20mmol) axit Meldrum và 0,24g (1,92mmol) DMAP vào dung dịch này. Trong khi

khuấy trộn vừa phải và đo nhiệt độ của dung dịch này, thêm từng giọt 2,61ml (21,20mmol) trimetylaxetyl clorua sao cho nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng không vượt quá 30°C. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 4 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh trong thùng nước đá-nước và độ pH được điều chỉnh đến axit bằng cách bổ sung 90ml 1*N* axit clohydric. Sau khi thêm tiếp 90ml nước, kết tủa lớn xuất hiện được lọc ra, được rửa bằng nước cái và tiếp đó bằng nước. Sản phẩm được làm khô trong chân không sử dụng phospho pentoxit ở nhiệt độ trong phòng. Do đó, thu được 6,02g (83%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. MS (ESI) m/z phân hủy.

Chất trung gian 40

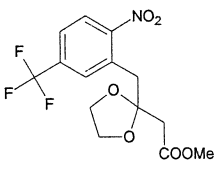
metyl 4-[2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]-3-oxobutanoat



Hòa tan 5,11g (13,60mmol) 5-{1-hydroxy-2-[2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]etyliden}-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (Chất trung gian 39) trong hỗn hợp gồm 68ml metanol và 264ml toluen, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rót 130ml dung dịch NaCl bão hòa và 100ml etyl axetat vào dung dịch này. Các pha được tách riêng và pha hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Do đó, thu được 4,09g (98%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất liệu như sáp màu vàng. MS (ESI) m/z 306,1 $(M+H)^+$; 323,1 $(M+NH_4)^+$.

Chất trung gian 41

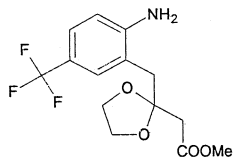
metyl{2-[2-nitro-5-(triflometyl)benzyl]-1,3-dioxolan-2-yl}axetat



Cho 0,18g (0,94mmol) axit p-toluensulfonic monohydrat vào hỗn hợp gồm 4,87g (15,95mmol) metyl 4-[2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]-3-oxobutanoat (Chất trung gian 40), 2,46ml (60,80mmol) metanol, 15,00ml (268,00mmol) etylen glycol, và 7,49ml (68,50mmol) trimetyl orthoformat. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong thời gian 72 giờ, tiếp đó được làm lạnh và cho thêm 70ml dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và 70ml nước vào, quá tình này tạo ra hỗn hợp kết tủa cao. Hỗn hợp phản ứng được chiết hai lần bằng 100ml etyl axetat và pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Sau khi làm khô trên $MgSO_4$, hỗn hợp được lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng xyclohexan:etyl axetat =4:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 2,75g (49%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS (ESI) m/z 316,1 (M+H)+; 367,1 $(M+NH_4)^+$.

Chất trung gian 42

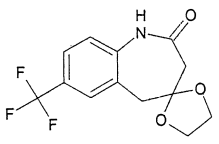
metyl{2-[2-amino-5-(triflometyl)benzyl]-1,3-dioxolan-2-yl}axetat



2,19g (6,27mmol) metyl{2-[2-nitro-5-(triflometyl)benzyl]-1,3-dioxolan-2-yl}axetat (Chất trung gian 41) trong 50ml toluen được hyđrat hóa ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất khí quyển với sự có mặt của 0,219g chất xúc tác 5% Pt/C. Sau khi lọc chất xúc tác, dịch lọc được cô để thu được 2,00g (100%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam nhạt. MS (ESI) m/z 320,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 43

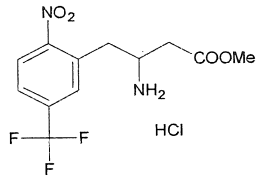
7-(triflometyl)-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3H)-on



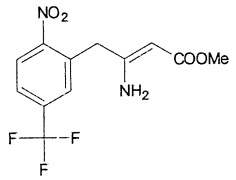
Hòa tan 2,00g (6,3mmol) metyl{2-[2-amino-5-(triflometyl)benzyl]-1,3-dioxolan-2-yl}axetat (Chất trung gian 42) trong 70ml THF khan, tiếp đó dung dịch phản ứng trong môi trường argon được làm lạnh đến 0°C và cho thêm 0,78g (6,91mmol) kali *tert*-butoxit vào. Dung dịch sẫm màu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, tiếp đó đá khô được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Dung dịch phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=95:5 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 1,05g (58%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. MS (ESI) m/z 288,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 44

metyl 3-amino-4-[2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]butanoat hydroclorua



a) metyl 3-amino-4-[2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]but-2-enoat



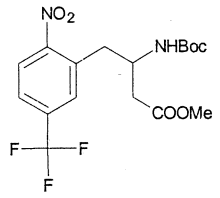
Hòa tan 1,00g (3,3mmol) metyl 4-[2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]-3-oxobutanoat (Chất trung gian 40) trong 30ml metanol và cho thêm 2,78g (36,0mmol) amoni-axetat vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. 150ml nước được thêm vào dung dịch màu nâu nhạt và chiết hai lần bằng 70ml etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô, tiếp đó làm khô trên phospho pentoxit trong tủ sấy. Do đó, thu được 0,96g (96%) hợp chất nêu ở đề mục này.

b) metyl 3-amino-4-[2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]butanoat hydroclorua

Cho 2,00g (9,4mmol) $NaBH(OAc)_3$ vào 15ml axit axetic băng ở nhiệt độ 10°C trong điều kiện làm lạnh trong nước. Hỗn hợp gồm 0,96g (3,2mmol) metyl 3-amino-4-[2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]but-2-enoat trong 5ml axit axetic băng được thêm từng giọt vào dung dịch thu được trên đây, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Tiếp theo, trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, 50ml nước và 50ml dung dịch NaOH 30% được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Độ pH được điều chỉnh đến khoảng 8 bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết hai lần bằng 70ml etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$ và được lọc. Lượng tính toán dung dịch hydro clorua 2,5M trong dung dịch etyl axetat được thêm vào dung dịch etyl axetat đã được lọc, và hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Phần cặn được kết tinh bằng cách nghiền lại với diisopropyl ete. Do đó, thu được 0,78g (72%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. MS (ESI) m/z 307,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 45

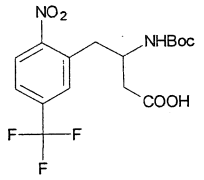
metyl 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]butanoat



Hòa tan 0,78g (2,3mmol) metyl 3-amino-4-[2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]butanoat hydroclorua (Chất trung gian 44) trong 20ml metanol. Cho thêm 0,77g (9,10mmol) $NaHCO_3$ vào dung dịch thu được như vậy và cho thêm 0,62g (2,85mmol) di-*tert*-butyl dicacbonat vào huyền phù được làm lạnh bằng nước đá và khuấy trộn, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 16 giờ. During quá trình xử lý, 100ml nước được rót vào hỗn hợp, tiếp đó the chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và làm khô. Do đó, thu được 0,88g (72%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. MS (ESI) m/z 429,2 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 46

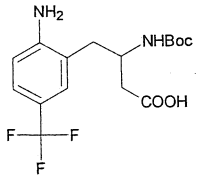
3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]butanoic axit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-[2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]butanoat (Chất trung gian 45) theo phương pháp được mô tả trong bước f) Phương pháp B) Chất trung gian 1. MS (ESI) m/z 415,1 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 47

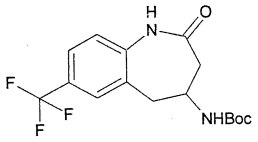
4-[2-amino-5-(triflometyl)phenyl]-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoic axit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[2-nitro-5-(triflometyl)phenyl]butanoic (Chất trung gian 46) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 42. MS (ESI) m/z 385,2 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 48

***tert*-butyl [2-oxo-7-(triflometyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl]carbamat**

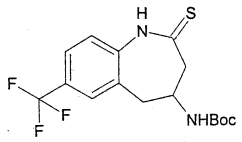


Hỗn hợp gồm axit 0,60g (1,7mmol) 4-[2-amino-5-(triflometyl)phenyl]-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]butanoic (Chất trung gian 47), 20ml DMF, 0,60ml

(3,39mmol) DIPEA, 0,30g (1,99mmol) HOBt và 0,38g (1,99mmol) EDC được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và tiếp đó được cô đặc. Rót 30ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa vào phần cặn và sau thời gian khuấy trộn ngắn, chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và làm khô. Do đó, thu được 0,49g (87%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu nâu. MS (ESI) m/z 367,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 49

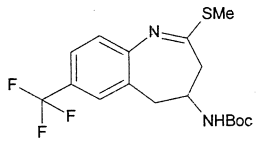
***tert*-butyl [2-thioxo-7-(triflometyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl]carbamat**



Khuấy hỗn hợp gồm 0,46g (1,3mmol) *tert*-butyl [2-oxo-7-(triflometyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl]carbamat (Chất trung gian 48), 10ml pyridin và 0,70g (1,7mmol) thuốc thử Lawesson ở 120°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ sau khi bổ sung 10ml nước và 20ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và làm khô. Do đó, thu được 0,44g (92%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu nâu chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 50

***tert*-butyl [2-(metylsulfanyl)-7-(triflometyl)-4,5-dihydro-3H-1-benzazepin-4-yl]carbamat**

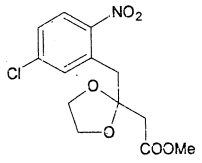


Hòa tan 0,44g (1,2mmol) *tert*-butyl [2-thioxo-7-(triflometyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl]carbamat (Chất trung gian 49) trong 30ml axeton, và cho thêm 0,34g (2,44mmol) K_2CO_3 vào. 0,23ml (3,7mmol) iodometan được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời

gian 24 giờ. Rót 20ml etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng và pha hữu cơ trước tiên được rửa bằng nước, tiếp đó bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Do đó, thu được 0,46g (100%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu cam. MS (ESI) m/z 375,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 51

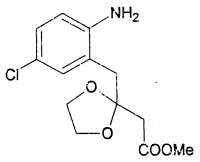
metyl [2-(5-clo-2-nitrobenzyl)-1,3-dioxolan-2-yl]axetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 4-(5-clo-2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat (bước b) Phương pháp B) Chất trung gian 1) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 41. MS (ESI) m/z 316,1 (M+H)+; 333,1 $(M+NH_4)^+$.

Chất trung gian 52

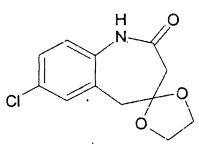
metyl [2-(2-amino-5-clobenzyl)-1,3-dioxolan-2-yl]axetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl [2-(5-clo-2-nitrobenzyl)-1,3-dioxolan-2-yl]axetat (Chất trung gian 51) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 42. MS (ESI) m/z 286,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 53

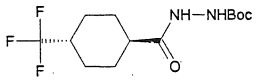
7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3H)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl [2-(2-amino-5-clobenzyl)-1,3-dioxolan-2-yl]axetat (Chất trung gian 52) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 43. MS (ESI) m/z 254,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 54

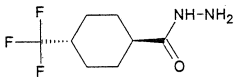
***tert*-butyl 2-{[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]carbonyl}hydrazin carboxylat**



Hòa tan 2,13g (10,9mmol) axit *trans*-4-(triflometyl)xyclohexancarboxylic (Manchester Organics Ltd.) trong 50ml DMF. 1,44g (10,9mmol) *tert*-butylhydrazin carboxylat, 4,75ml (27,3mmol) DIPEA, 2,00g (13,10mmol) HOBt và 2,51g (13,1mmol) EDC được thêm vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 36 giờ, tiếp đó được cô đặc. 40ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào phần cặn và sau thời gian khuấy trộn ngắn chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không trên phospho pentoxit. Do đó, thu được 3,35g (99%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. GC-MS (EI) m/z 310,1.

Chất trung gian 55

***trans*-4-(triflometyl)xyclohexanhydrazit của axit carboxylic**

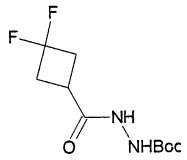


Hòa tan 3,35g (10,8mmol) *tert*-butyl 2-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]carbonyl}hydrazin carboxylat (Chất trung gian 54) trong hỗn hợp gồm 50ml etyl axetat và 20ml etanol, tiếp đó cho thêm 30ml 2,5 *M* dung dịch hydro clorua trong etyl axetat vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ, tiếp đó cho thêm 150ml dietyl ete vào và hỗn hợp được làm lạnh trong thùng nước đá-nước. Sản phẩm kết tủa được lọc và rửa bằng dietyl ete. Chất liệu đã được lọc được khuấy bằng 100ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (pH ~ 8), được lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong lò chân không trên phospho pentoxit. Do

đó, thu được 1,77g (78%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. GC-MS (EI) m/z 210,1.

Chất trung gian 56

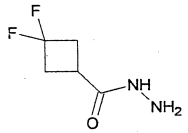
***tert*-butyl 2-[(3,3-difloxyclobutyl)carbonyl]hydrazin carboxylat**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 3,3-diflo-xyclobutan carboxylic (Combi-Blocks Inc.) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 54. GC-MS (EI) m/z 250,1.

Chất trung gian 57

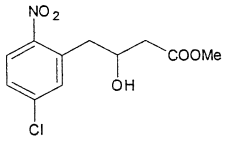
3,3-difloxyclobutan hydrazit của axit carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl 2-[(3,3-difloxyclobutyl)carbonyl]hydrazin carboxylat (Chất trung gian 56) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 55. GC-MS (EI) m/z 150,1.

Chất trung gian 58

metyl 4-(5-clo-2-nitrophenyl)-3-hydroxybutanoat

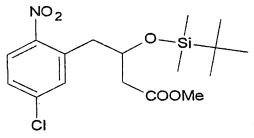


Hòa tan 3,13g (11,5mmol) metyl 4-(5-clo-2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat (bước b) Phương pháp B) Chất trung gian 1) trong 100ml metanol, dung dịch phản ứng được

làm lạnh đến 0°C, và cho thêm 0,48g (12,6mmol) $NaBH_4$ vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và thêm 100ml nước vào phần cặn, độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến khoảng 7 bằng 5% axit clohydric. Pha nước được chiết bằng dietyl ete, pha hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Do đó, thu được 2,85g (90%) hợp chất nêu ở đề mục này chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 59

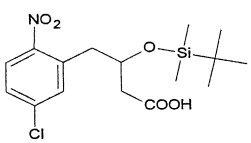
metyl 3-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-4-(5-clo-2-nitrophenyl)butanoat



Hòa tan 1,36g (5,0mmol) metyl 4-(5-clo-2-nitrophenyl)-3-hydroxybutanoat (Chất trung gian 58) trong 15ml DMF, tiếp đó 0,85g (12,4mmol) 1*H*-imidazol và 0,90g (6,0mmol) *tert*-butyl dimetylclosilane được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và sản phẩm được chiết hai lần bằng 50ml etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng n-hexan:etyl axetat =4:1 làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô để thu được 1,70g (88%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 388,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 60

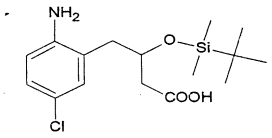
axit 3-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-4-(5-clo-2-nitrophenyl)butanoic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 3-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-4-(5-clo-2-nitrophenyl)butanoat (Chất trung gian 59) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 38. MS (ESI) m/z 374,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 61

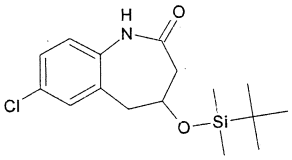
axit 4-(2-amino-5-clophenyl)-3-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}butanoic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 3-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-4-(5-clo-2-nitrophenyl)butanoic (Chất trung gian 60) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 42. MS (ESI) m/z 344,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 62

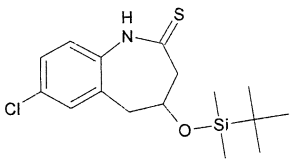
4-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-7-clo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 4-(2-amino-5-clophenyl)-3-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}butanoic (Chất trung gian 61) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 48. MS (ESI) m/z 326,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 63

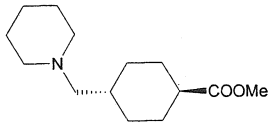
4-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-7-clo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-thion



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 4-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-7-clo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (Chất trung gian 62) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 49. MS (ESI) m/z 342,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 64

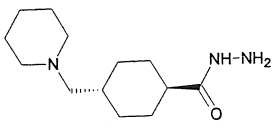
metyl *trans*-4-(piperidin-1-ylmetyl)xyclohexan carboxylat



Hòa tan 0,30g (1,8mmol) metyl *trans*-4-formylxyclohexan carboxylat (Synthonix) trong 10ml 1,2-dicloetan, và 0,52ml (5,3mmol) piperidin và 0,19ml (3,4mmol) axit axetic được thêm vào dung dịch này. Hỗn hợp tạo thành được làm lạnh đến 0°C và cho thêm 1,16g (5,5mmol) $NaBH(OAc)_3$ vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Tiếp theo, 30ml nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng và độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến khoảng 9 bằng dung dịch Na_2CO_3. Hỗn hợp phản ứng được chiết hai lần bằng 20ml diclometan, pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên khan $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Do đó, thu được 0,40g (95%) hợp chất nêu ở đề mục này chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 65

***trans*-4-(piperidin-1-ylmetyl)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic**

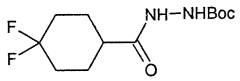


Hòa tan 0,40g (1,7mmol) metyl *trans*-4-(piperidin-1-ylmetyl)xyclohexan carboxylat (Chất trung gian 64) trong 5ml metanol, và dung dịch phản ứng được rót vào bình phản ứng bằng thủy tinh chịu áp suất. Cho thêm 5 ml (100mmol) hydrazin hydrat vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 75°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp

phản ứng được cô và làm bay hơi xyclohexan và toluen khan ra khỏi phần cặn. Do đó, thu được 0,39g (97%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. GC-MS(EI) m/z 239,2.

Chất trung gian 66

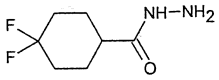
***tert*-butyl 2-[(4,4-difloxyclohexyl)carbonyl]hydrazin carboxylat**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 4,4-difloxyclohexan carboxylic (Combi-Blocks Inc.) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 54. MS (ESI) m/z 301,2 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 67

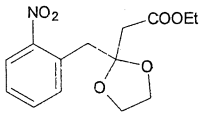
4,4-difloxyclohexan hydrazit của axit carboxylic



Hòa tan 3,39g (12,2mmol) *tert*-butyl 2-[(4,4-difloxyclohexyl)carbonyl]hydrazin carboxylat (Chất trung gian 66) trong 50ml etyl axetat, tiếp đó 50ml 2,5 *M* dung dịch hydro clorua trong etyl axetat được thêm vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và tiếp đó được cô đặc. 15ml diclometan và 15ml nước cất được thêm vào phần cặn, và độ pH của pha nước được bazơ hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Phần cặn thu được được tạo huyền phù trong etyl axetat, chất rắn không tan được lọc ra, dịch lọc được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Do đó, thu được 2,08g (93%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. MS (ESI) m/z 179,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 68

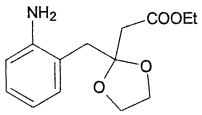
etyl [2-(2-nitrobenzyl)-1,3-dioxolan-2-yl]axetat



Hòa tan 2,00g (8,0mmol) etyl 4-(2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat (D. Royer et al., *Tetrahedron* 2008, 64:9607-9618) trong 25ml toluen, tiếp đó cho 4,45ml (79,6mmol) etylen glycol và 0,23g (1,19mmol) monohydrat axit p-toluensulfonic được thêm vào dung dịch thu được này. Cho đầu thiết bị chưng cất Dean-Stark vào bình và hỗn hợp phản ứng được đun sôi trong thời gian 6 giờ và tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp tạo thành được cô, phần cặn được trộn với nước và được chiết bằng dietyl ete. Pha hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng xyclohexan:etyl axetat =4:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 0,68g (29%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng xám. MS (ESI) m/z 296,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 69

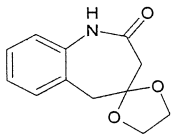
etyl [2-(2-aminobenzyl)-1,3-dioxolan-2-yl]axetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl [2-(2-nitrobenzyl)-1,3-dioxolan-2-yl]axetat (Chất trung gian 68) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 42. MS (ESI) m/z 266,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 70

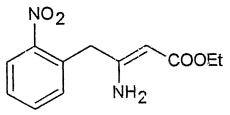
1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3H)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl [2-(2-aminobenzyl)-1,3-dioxolan-2-yl]axetat (Chất trung gian 69) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 43. MS (ESI) m/z 220,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 71

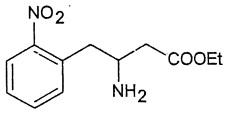
etyl 3-amino-4-(2-nitrophenyl)but-2-enoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 4-(2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat (D. Royer et al., *Tetrahedron* 2008, 64:9607-9618) theo phương pháp được mô tả trong bước c) Phương pháp B) Chất trung gian 1. MS (ESI) m/z 252,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 72

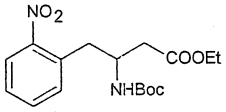
etyl 3-amino-4-(2-nitrophenyl)butanoat



Hòa tan 1,29g (6,1mmol) $NaBH(OAc)_3$ trong 10ml axit axetic và cho từ từ từng giọt dung dịch chứa 0,51g (2,03mmol) etyl 3-amino-4-(2-nitrophenyl)but-2-enoat (Chất trung gian 71) trong 5ml axit axetic vào dung dịch trên đây. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 48 giờ. Tiếp theo, độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng diclometan, và tiếp đó pha hữu cơ được làm khô trên khan $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Do đó, thu được 0,19g (37%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng. MS (ESI) m/z 253,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 73

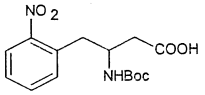
etyl 3-[*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(2-nitrophenyl)butanoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 3-amino-4-(2-nitrophenyl)butanoat (Chất trung gian 72) theo phương pháp được mô tả trong bước e) Phương pháp B) Chất trung gian 1. MS (ESI) m/z 375,1 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 74

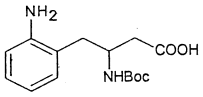
axit 3-[*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(2-nitrophenyl)butanoic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 3-[*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(2-nitrophenyl)butanoat (Chất trung gian 73) theo phương pháp được mô tả trong bước f) Phương pháp B) Chất trung gian 1. MS (ESI) m/z 347,1 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 75

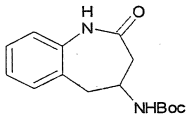
axit 4-(2-aminophenyl)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 3-[*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(2-nitrophenyl)butanoic (Chất trung gian 74) theo phương pháp được mô tả trong Phương pháp B) Chất trung gian 2. MS (ESI) m/z 295,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 76

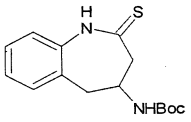
***tert*-butyl (2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 4-(2-aminophenyl)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoic (Chất trung gian 75) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 3. MS (ESI) m/z 299,0 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 77

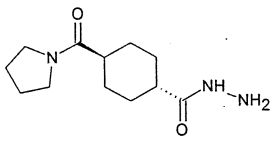
***tert*-butyl (2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat**



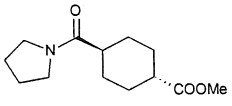
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl (2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 76) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 4, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 78

***trans*-4-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic**



a) metyl *trans*-4-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)xyclohexan carboxylat



Hỗn hợp gồm 186mg (1mmol) axit *trans*-4-(metoxycarbonyl)xyclohexan carboxylic (Combi-Blocks Inc.), 83,5µl (1mmol) pyrolidin, 5ml DMF khan, 348µl (2mmol) DIPEA, 230mg (1,2mmol) EDC, và 162mg (1,2mmol) HOBt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Etyl axetat và dung dịch nước $NaHCO_3$

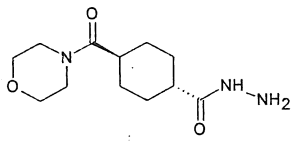
được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Các pha được tách riêng và pha nước được chiết một lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng 1*N* axit clohydric và nước, làm khô trên khan Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Do đó, thu được 180mg (75%) hợp chất nêu ở đề mục này. GC-MS (EI) m/z 239.

b) *trans*-4-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic

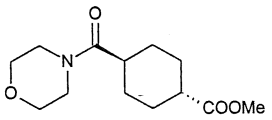
180mg (0,75mmol) metyl *trans*-4-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)xyclohexan carboxylat, 1,1ml metanol và 1,1ml hydrazin-hydrat được khuấy trong bình phản ứng bằng thủy tinh chịu áp suất ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và xyclohexan được thêm vào, tiếp đó được làm bay hơi. Do đó, thu được 183mg (76%) hợp chất nêu ở đề mục này. GC-MS (EI) m/z 239.

Chất trung gian 79

***trans*-4-(morpholin-1-ylcarbonyl)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic**



a) metyl *trans*-4-(morpholin-4-ylcarbonyl)xyclohexan carboxylat



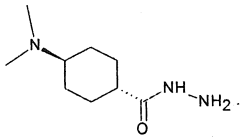
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit *trans*-4-(metoxycarbonyl)xyclohexan carboxylic (Combi-Blocks Inc.) và morpholin theo phương pháp được mô tả trong bước a) Chất trung gian 78. GC-MS (EI) m/z 255.

b) *trans*-4-(morpholin-1-ylcarbonyl)xyclohexanhydrazit của axit carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl *trans*-4-(morpholin-4-ylcarbonyl)xyclohexan carboxylat theo phương pháp được mô tả trong bước b) Chất trung gian 78. GC-MS (EI) m/z 255.

Chất trung gian 80

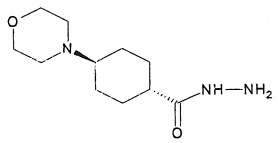
***trans*-4-(dimetylamino)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl *trans*-4-(dimetylamino)xyclohexan carboxylat (EP 1 582 521 A1 (05,10,2005) TANABE SEIYAKU CO.) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65. MS (ESI) m/z 186,3 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 81

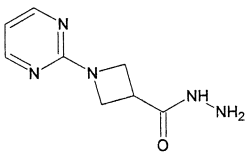
***trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl *trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexan carboxylat (EP 1 582 521 A1 (05,10,2005) TANABE SEIYAKU CO.) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65. GC-MS (EI) m/z 227.

Chất trung gian 82

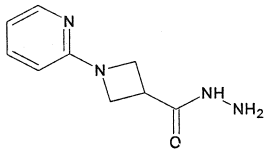
1-(pyrimidin-2-yl)azetidin-3-hydrazit của axit carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 1-(pyrimidin-2-yl)azetidin-3-carboxylat (WO 2006/124748 A2 (23,11,2006) LEXICON GENETICS INCORP.) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65. MS (ESI) m/z 194,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 83

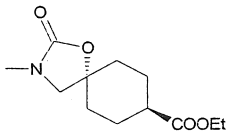
1-(pyridin-2-yl)azetidin-3-hydrazit của axit carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 1-(pyridin-2-yl)azetidin-3-carboxylat (WO 2017/007756 A1 (12,01,2017) RODIN THERAPEUTICS INC.) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65. GC-MS (EI) m/z 192.

Chất trung gian 84

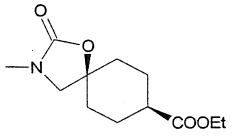
etyl (*trans*)-3-metyl-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat



và

Chất trung gian 85

etyl (*cis*)-3-metyl-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat

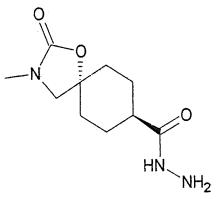


1,8g (45,0mmol) dạng phân tán 60% natri hydrua trong dầu được tạo huyền phù trong 60ml DMF khan, làm nguội đến 0-5°C, tiếp đó 6,00g (26,4mmol) trong hỗn hợp ~1:1 của etyl (*cis*)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat và etyl (*trans*)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (WO 2008/092887 A1, (07,08,2008) GLAXO GROUP LTD.) đã được hòa tan trong 60ml DMF được thêm vào từng giọt sao cho nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ này, tiếp đó 2,46ml (39,5mmol) iodometan

được thêm vào từng giọt trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong một giờ nữa ở nhiệt độ 0-5°C, tiếp đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ này. Tiếp theo, 1,8ml (31mmol) axit axetic được thêm vào từng giọt trong thời gian 10 phút, sau khi khuấy trong 15 phút, hỗn hợp phản ứng được cô và 90ml *n*-heptan được làm bay hơi phần cặn hai lần. 180 ml etyl axetat, 90ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và 90ml nước được thêm vào phần cặn, các pha được tách riêng, pha hữu cơ được rửa bằng 90ml NaCl, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng toluen:isopropanol=93:7 làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn thích hợp được cô và phần cặn được kết tinh bằng diisopropyl ete. Do đó, thu được 1,38g (22%) etyl (*trans*)-3-metyl-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (Chất trung gian 84) và 2,45g (39%) etyl (*cis*)-3-metyl-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (Chất trung gian 85) dưới dạng bột màu trắng. GC-MS (EI) m/z 241.

Chất trung gian 86

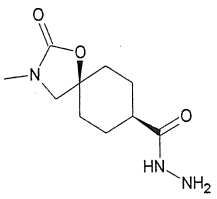
(*trans*)-3-metyl-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-8-hydrazit của axit carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl (*trans*)-3-metyl-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (Chất trung gian 84) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65. GC-MS (EI) m/z 227.

Chất trung gian 87

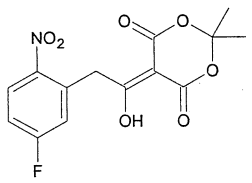
(*cis*)-3-metyl-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-8-hydrazit của axit carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl (*cis*)-3-metyl-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (Chất trung gian 85) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65. GC-MS (EI) m/z 227.

Chất trung gian 88

5-[2-(5-flo-2-nitrophenyl)-1-hydroxyetyliden]-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion

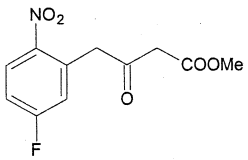


xxx

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit (5-flo-2-nitrophenyl)axetic (Combi-Blocks Inc.) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 39. MS (ESI) m/z 348,0 $(M+Na)^+$.

Chất trung gian 89

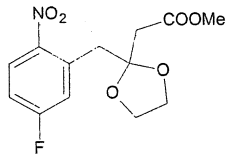
metyl 4-(5-flo-2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 5-[2-(5-flo-2-nitrophenyl)-1-hydroxyetyliden]-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (Chất trung gian 88) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 40. MS (ESI) m/z 273,1 $(M+NH_4)^+$.

Chất trung gian 90

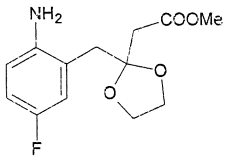
metyl [2-(5-flo-2-nitrobenzyl)-1,3-dioxolan-2-yl]axetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 4-(5-flo-2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat (Chất trung gian 89) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 41. MS (ESI) m/z 317,2 $(M+NH_4)^+$.

Chất trung gian 91

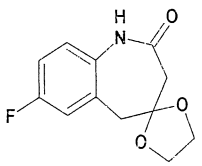
metyl [2-(2-amino-5-flobenzyl)-1,3-dioxolan-2-yl]axetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl [2-(5-flo-2-nitrobenzyl)-1,3-dioxolan-2-yl]axetat (Chất trung gian 90) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 42. MS (ESI) m/z 270,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 92

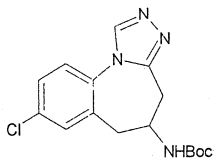
7-flo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl [2-(2-amino-5-flobenzyl)-1,3-dioxolan-2-yl]axetat (Chất trung gian 91) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 43. MS (ESI) m/z 238,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 93

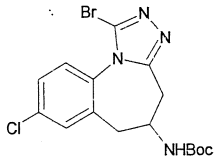
***tert*-butyl (8-clo-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl)carbamat**



Hòa tan 164mg (0,48mmol) *tert*-butil [7-clo-2-(metylsulfanyl)-4,5-dihydro-3*H*-1-benzazepin-4-yl]carbamat (Chất trung gian 5) trong 3ml 1,4-dioxan và dung dịch thu được này được gia nhiệt đến 90°C. 145mg (2,41mmol) formyl hydrazit được thêm vào trong thời gian 4 giờ trong môi trường argon. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 8 giờ nữa và sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=95:5 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 145mg (95%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) m/z 335,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 94

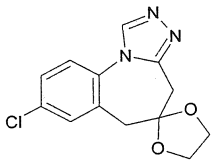
***tert*-butyl (1-bromo-8-clo-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl)carbamat**



528mg (1,58mmol) *tert*-butyl (8-clo-5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-yl)carbamat (Chất trung gian 93) được hòa tan trong 35ml THF. 622mg (3,5mmol) *N*-bromosuccinimid được thêm vào và the thu được màu vàng xám dung dịch được khuấy ở reflux trong 60 phút with illumination by an RH-500 type halogen lamp (Tracon Electric). Tại thời điểm này, the colour of dung dịch phản ứng initially darkened và tiếp đó gradually became discoloured. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=97:3 làm dung môi rửa giải. Do đó, 592mg (90%) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) m/z 415,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 95

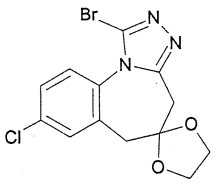
8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hòa tan 356,5mg (1,405mmol) 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3H)-on (Chất trung gian 53) trong 22ml diclometan và cho thêm 11µl (0,144mmol) axit trifloaxetic vào. Trong môi trường argon, 249,4mg (1,686mmol) trimetyloxoni tetrafloborat được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Tại thời điểm này, 422,0mg (7,027mmol) formyl hydrazit được thêm vào làm 5 phần trong điều kiện hồi lưu nhiệt độ trong thời gian 4 giờ, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được hòa tan trong 22ml dioxan và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong thời gian 2,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=95:5 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 248mg (64%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 335,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 96

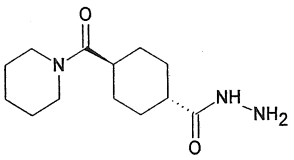
1'-bromo-8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



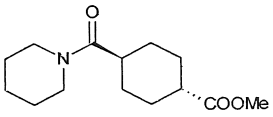
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin] (Chất trung gian 95) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 94. MS (ESI) m/z 358,0 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 97

***trans*-4-(piperidin-1-ylcarbonyl)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic**



a) metyl *trans*-4-(piperidin-1-ylcarbonyl)xyclohexan carboxylat



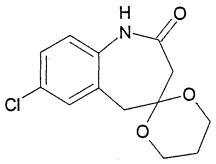
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit *trans*-4-(metoxycarbonyl)xyclohexan carboxylic (Combi-Blocks Inc.) và piperidin theo phương pháp được mô tả trong bước a) Chất trung gian 78. GC-MS (EI) m/z 253.

b) trans-4-(piperidin-1-ylcarbonyl)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic

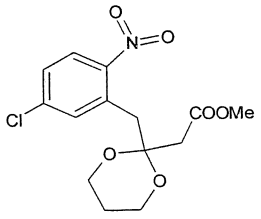
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl *trans*-4-(piperidin-1-ylcarbonyl)xyclohexan carboxylat theo phương pháp được mô tả trong bước b) Chất trung gian 78. GC-MS (EI) m/z 253.

Chất trung gian 98

7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxan]-2(3*H*)-on

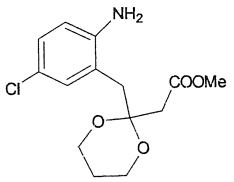


a) metyl [2-(5-clo-2-nitrobenzyl)-1,3-dioxan-2-yl]axetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 4-(5-clo-2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat (bước b) Phương pháp B) Chất trung gian 1) và 1,3-propandiol theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 41. MS (ESI) m/z 330,2 $(M+H)^+$.

b) metyl [2-(2-amino-5-clobenzyl)-1,3-dioxan-2-yl]axetat



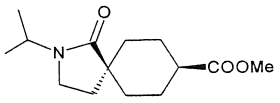
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl [2-(5-clo-2-nitrobenzyl)-1,3-dioxan-2-yl]axetat (bước a) Chất trung gian 98) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 42. MS (ESI) m/z 322,2 $(M+Na)^+$.

c) 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxan]-2(3*H*)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl [2-(2-amino-5-clobenzyl)-1,3-dioxan-2-yl]axetat (bước b) Chất trung gian 98) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 43. MS (ESI) m/z 268,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 99

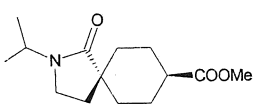
metyl (5*s*,8*s*)-1-oxo-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat



và

Chất trung gian 100

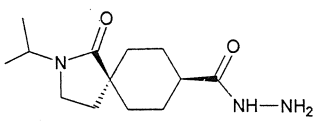
metyl (5*r*,8*r*)-1-oxo-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat



Hỗn hợp gồm 0,9g (4,0mmol) dimetyl *trans*-1-(2-oxoetyl)xyclohexan-1,4-dicarboxylat (WO 2011/143150 A1, (05, 10, 2011) SANOFI), 40ml 1,2-dicloetan, 316µl (3,71mmol) isopropylamin và 637µl (11,1mmol) axit axetic được làm lạnh đến 5°C và 2,36g (11,1mmol) natri triaxetoxybohydrua được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở tốc độ sao cho giữ được nhiệt độ bên trong dưới 5°C. Sau khi hoàn thành việc thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, tiếp đó được pha loãng bằng nước. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 8 bằng cách thêm dung dịch 10% K_2CO_3, các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ thu gom được được rửa liên tục bằng dung dịch 10% K_2CO_3, nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Phần cặn được hòa tan trong 40ml THF khan và 330mg (2,94mmol) kali tert-butoxit được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, tiếp đó được trung hòa bằng cách thêm CO_2 rắn. Sau khi bổ sung nước, THF được làm bay hơi và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh sử dụng hỗn hợp xyclohexan : etyl axetat = 45:55 làm dung môi rửa giải để thu được 56mg (6%) metyl (5*s*,8*s*)-1-oxo-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (Chất trung gian 99) là phân đoạn đầu tiên và 172mg (19%) metyl (5*r*,8*r*)-1-oxo-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (Chất trung gian 100) là phân đoạn thứ hai. GC-MS (EI) m/z 253.

Chất trung gian 101

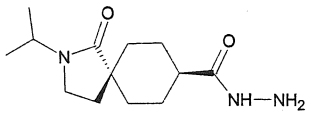
(5*s*,8*s*)-1-oxo-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-8-carbohydrazit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl (5*s*,8*s*)-1-oxo-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (Chất trung gian 99) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65. GC-MS (EI) m/z 253.

Chất trung gian 102

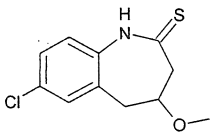
(5*r*,8*r*)-1-oxo-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-8-carbohydrazit



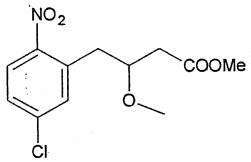
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl (5*r*,8*r*)-1-oxo-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (Chất trung gian 100) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65. GC-MS (EI) m/z 253.

Chất trung gian 103

7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-thion

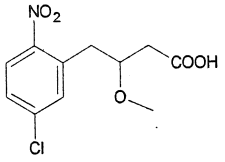


a) metyl 4-(5-clo-2-nitrophenyl)-3-metoxybutanoat



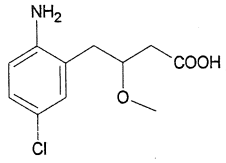
Hỗn hợp gồm 1,37g (5mmol) metyl 4-(5-clo-2-nitrophenyl)-3-hydroxybutanoat (Chất trung gian 58), 90ml diclometan, 1,4g rây phân tử 4Å, 3,21g (15mmol) 1,8-bis(dimetylamino)naphtalen và 2,22g (15mmol) trimetyloxoni tetrafloborat được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ, tiếp đó được lọc và chất rắn được rửa bằng diclometan. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch HCl 3M và nước, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh sử dụng xyclohexan : etyl axetat = 65:35 làm dung môi rửa giải để thu được 1,097g (76%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 310,1 $(M+Na)^+$.

b) axit 4-(5-clo-2-nitrophenyl)-3-metoxybutanoic



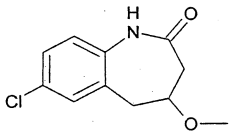
Hỗn hợp gồm 0,52g (1,8mmol) metyl 4-(5-clo-2-nitrophenyl)-3-metoxybutanoat (Bước a) Chất trung gian 103), 5ml metanol, 0,9ml 4M NaOH và 1,6ml nước được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng dung dịch 1M HCl. Sản phẩm kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước và làm khô để thu được 386mg (78%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 296,1 $(M+Na)^+$.

c) axit 4-(2-amino-5-clophenyl)-3-metoxybutanoic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 4-(5-clo-2-nitrophenyl)-3-metoxybutanoic (Bước b) Chất trung gian 103) theo phương pháp được mô tả trong Phương pháp B điều chế Chất trung gian 2. MS (ESI) m/z 244,1 $(M+H)^+$.

d) 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on



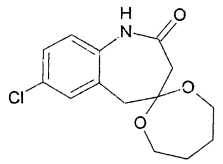
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 4-(2-amino-5-clophenyl)-3-metoxybutanoic (Bước c) Chất trung gian 103) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 3. MS (ESI) m/z 226,1 $(M+H)^+$.

e) 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-thion

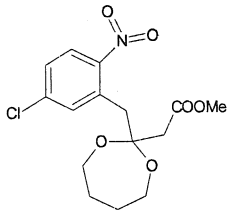
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 23. MS (ESI) m/z 242,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 104

7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxepan]-2(3*H*)-on

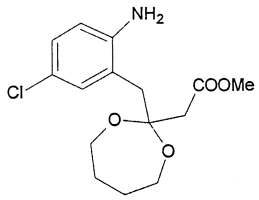


a) metyl [2-(5-clo-2-nitrobenzyl)-1,3-dioxepan-2-yl]axetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 4-(5-clo-2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat (Bước b) Phương pháp B of Chất trung gian 1) và 1,4-butandiol theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 41. MS (ESI) m/z 366,1 $(M+Na)^+$.

b) metyl [2-(2-amino-5-clobenzyl)-1,3-dioxepan-2-yl]axetat



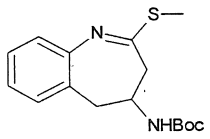
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl [2-(5-clo-2-nitrobenzyl)-1,3-dioxepan-2-yl]axetat (Bước a) Chất trung gian 104) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 42 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

c) 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxepan]-2(3*H*)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl [2-(2-amino-5-clobenzyl)-1,3-dioxepan-2-yl]axetat (Bước b) Chất trung gian 104) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 43. MS (ESI) m/z 282,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 105

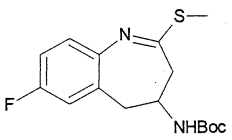
***tert*-butyl [2-(metylsulfanyl)-4,5-dihydro-3*H*-1-benzazepin-4-yl]carbamat**



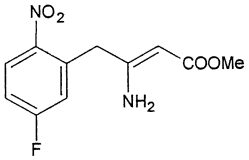
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl (2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 77) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 5 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 106

***tert*-butyl [7-flo-2-(metylsulfanyl)-4,5-dihydro-3*H*-1-benzazepin-4-yl]carbamat**

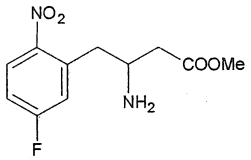


a) metyl 3-amino-4-(5-flo-2-nitrophenyl)but-2-enoat



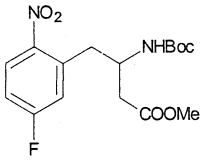
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 4-(5-flo-2-nitrophenyl)-3-oxobutanoat (Chất trung gian 89) theo phương pháp được mô tả trong Bước c) Phương pháp B điều chế Chất trung gian 1 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

b) metyl 3-amino-4-(5-flo-2-nitrophenyl)butanoat



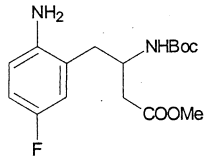
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 3-amino-4-(5-flo-2-nitrophenyl)but-2-enoat (Bước a) Chất trung gian 106) theo phương pháp được mô tả trong Bước d) Phương pháp B of Chất trung gian 1 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

c) metyl 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(5-flo-2-nitrophenyl)butanoat



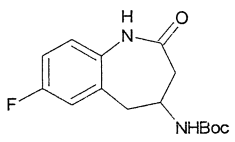
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 3-amino-4-(5-flo-2-nitrophenyl)butanoat (Bước b) Chất trung gian 106) theo phương pháp được mô tả trong Bước e) Phương pháp B điều chế Chất trung gian 1. MS (ESI) m/z 379,1 $(M+Na)^+$.

d) metyl 4-(2-amino-5-flophenyl)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoat



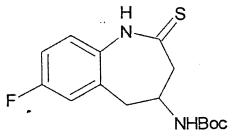
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(5-flo-2-nitrophenyl)butanoat (Bước c) Chất trung gian 106) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 31 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

e) *tert*-butyl (7-flo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 4-(2-amino-5-flophenyl)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoat (Bước d) Chất trung gian 106) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 32. MS (ESI) m/z 317,1 $(M+Na)^+$.

f) *tert*-butyl (7-flo-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat



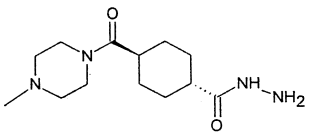
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl (7-flo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Bước e) Chất trung gian 106) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 33 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

g) *tert*-butyl [7-flo-2-(metylsulfanyl)-4,5-dihydro-3*H*-1-benzazepin-4-yl]carbamat

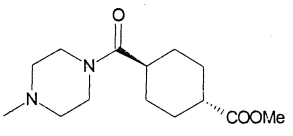
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl (7-flo-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Bước f) Chất trung gian 106) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 5 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 107

***trans*-4-[(4-metylpiperazin-1-yl)carbonyl]xyclohexancarbohydrazit**



a) metyl *trans*-4-[(4-metylpiperazin-1-yl)carbonyl]xyclohexancarboxylat



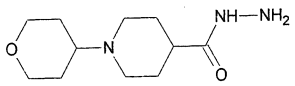
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit *trans*-4-(metoxycarbonyl)xyclohexan carboxylic và 1-metylpiperazin theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Chất trung gian 78 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

b) *trans*-4-[(4-metylpiperazin-1-yl)carbonyl]xyclohexancarbohydrazit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl *trans*-4-[(4-metylpiperazin-1-yl)carbonyl]xyclohexancarboxylat (Bước a) Chất trung gian 107) theo phương pháp được mô tả trong Bước b) Chất trung gian 78 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 108

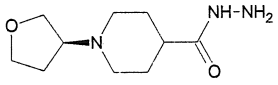
1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperidin-4-carbohydrazit



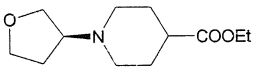
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperidin-4-carboxylat (WO 2016/138532 A1 (01,09,2016) VERSION CORPORATION) theo phương pháp được mô tả trong Bước b) Chất trung gian 78 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 109

1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-carbohydrazit



a) etyl 1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-carboxylat



Hỗn hợp gồm 1,93g (7,97mmol) (3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl 4-metylbenzensulfonat (WO 2016/91776 A1 (16,06,2016) EVOTEC AG), 2,46ml

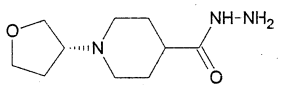
(15,9mmol) etyl piperidin-4-carboxylat, 39ml axetonitril và 4,4g (31,9mmol) K_2CO_3 được khuấy ở 70°C trong thời gian 24 giờ, tiếp đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng etyl axetat. Hỗn hợp vừa thu được được rửa bằng nước và pha nước được gạn ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng 1M dung dịch HCl và pha nước có tính axit được kiềm hóa bằng dung dịch 10% K_2CO_3, được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan : metanol = 91:9 làm dung môi rửa giải để thu được 603mg (27%) hợp chất nêu ở đề mục này. GC-MS (EI) m/z 227.

b) 1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-carbohydrazit

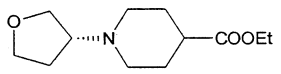
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-carboxylat (Bước a) Chất trung gian 109) theo phương pháp được mô tả trong Bước b) Chất trung gian 78 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 110

1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-carbohydrazit



a) etyl 1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl 4-metylbenzensulfonat (WO 2016/91776 A1 (16,06,2016) EVOTEC AG) theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Chất trung gian 109. GC-MS (EI) m/z 227.

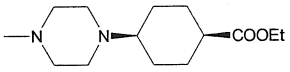
b) 1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-carbohydrazit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-carboxylat (Bước a) Chất trung gian 110) theo phương pháp được mô tả

trong Bước b) Chất trung gian 78 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 111

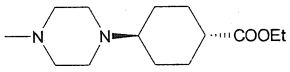
etyl *cis*-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexancarboxylat



và

Chất trung gian 112

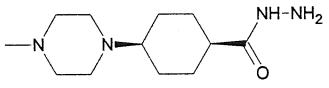
etyl *trans*-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexancarboxylat



Hỗn hợp gồm 1,27ml (8mmol) etyl 4-oxoxyclohexancarboxylat, 887µl (8mmol) 1-metylpiperazin, 4ml metanol và 20ml diclometan được làm lạnh đến 5°C và 3,39g (16mmol) natri triaxetoxybohydrua được thêm vào giữ hỗn hợp phản ứng ở tốc độ sao cho giữ được nhiệt độ bên trong dưới 5°C. Sau khi hoàn thành việc thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ, tiếp đó được cô đặc. Phần cặn được hòa tan trong dung dịch 1M HCl và được chiết bằng diclometan. Pha nước trong axit được kiềm hóa bằng dung dịch 10% K_2CO_3, được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để thu được 640mg (30%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp. GC-MS (EI) m/z 254.

Chất trung gian 113

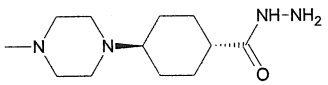
***cis*-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexancarbohydrazit**



và

Chất trung gian 114

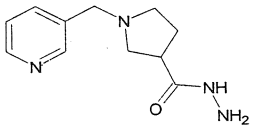
***trans*-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexancarbohydrazit**



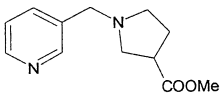
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hỗn hợp gồm etyl *cis*-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexancarboxylat (Chất trung gian 111) và etyl *trans*-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexancarboxylat (Chất trung gian 112) theo phương pháp được mô tả trong Bước b) Chất trung gian 78. GC-MS (EI) m/z 240.

Chất trung gian 115

1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit



a) metyl 1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-carboxylat



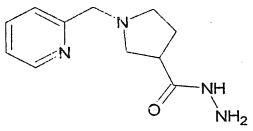
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl pyrolidin-3-carboxylat và pyridin-3-carbaldehyt theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 111 và 112 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

b) 1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit

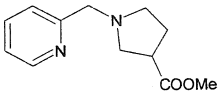
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-carboxylat (Bước a) Chất trung gian 115) theo phương pháp được mô tả trong Bước b) Chất trung gian 78. GC-MS (EI) m/z 220.

Chất trung gian 116

1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit



a) metyl 1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carboxylat



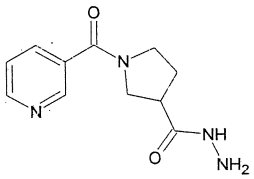
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl pyrolidin-3-carboxylat và pyridin-2-carbaldehyt theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 111 và 112. MS (ESI) m/z 221,2 $(M+H)^+$.

b) 1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit

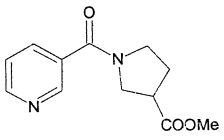
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carboxylat (Bước a) Chất trung gian 116) theo phương pháp được mô tả trong Bước b) Chất trung gian 78 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 117

1-(pyridin-3-ylcarbonyl)pyrolidin-3-carbohydrazit



a) metyl 1-(pyridin-3-ylcarbonyl)pyrolidin-3-carboxylat



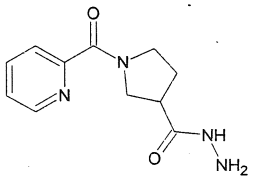
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit pyridin-3-carboxylic và metyl pyrolidin-3-carboxylat theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Chất trung gian 78. MS (ESI) m/z 235,1 $(M+H)^+$.

b) 1-(pyridin-3-ylcarbonyl)pyrolidin-3-carbohydrazit

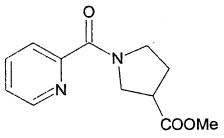
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 1-(pyridin-3-ylcarbonyl)pyrolidin-3-carboxylat (Bước a) Chất trung gian 117) theo phương pháp được mô tả trong Bước b) Chất trung gian 78. GC-MS (EI) m/z 234.

Chất trung gian 118

1-(pyridin-2-ylcarbonyl)pyrolidin-3-carbohydrazit

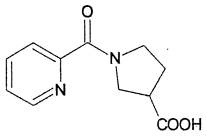


a) metyl 1-(pyridin-2-ylcarbonyl)pyrolidin-3-carboxylat



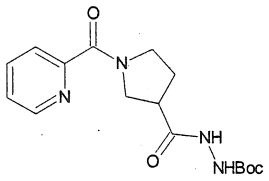
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit pyridin-2-carboxylic và metyl pyrolidin-3-carboxylat theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Chất trung gian 78. MS (ESI) m/z 235,2 $(M+H)^+$.

b) axit 1-(pyridin-2-ylcarbonyl)pyrolidin-3-carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 1-(pyridin-2-ylcarbonyl)pyrolidin-3-carboxylat (Bước a) Chất trung gian 118) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 7. MS (ESI) m/z 221,1 $(M+H)^+$.

c) *tert*-butyl 2-{[1-(pyridin-2-ylcarbonyl)pyrolidin-3-yl]carbonyl}hydrazincarboxylat



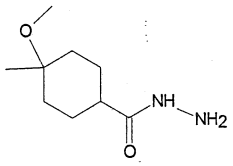
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 1-(pyridin-2-ylcarbonyl)pyrolidin-3-carboxylic (Bước b) Chất trung gian 118) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 54. MS (ESI) m/z 335,2 $(M+H)^+$.

d) 1-(pyridin-2-ylcarbonyl)pyrolidin-3-carbohydrazit

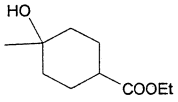
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl 2-{[1-(pyridin-2-ylcarbonyl)pyrolidin-3-yl]carbonyl}hydrazincarboxylat (Bước c) Chất trung gian 118) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 55 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 119

4-metoxy-4-metylxyclohexancarbohydrazit



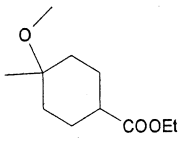
a) etyl 4-hydroxy-4-metylxyclohexancarboxylat



Trong môi trường argon cho dung dịch chứa 8,7ml (55mmol) etyl 4-oxoxyclohexancarboxylat trong 50ml toluen vào dung dịch được khuấy chứa 100ml (220mmol) 2M trimetyl-nhôm trong toluen trong thời gian 2,5 giờ ở nhiệt độ -60°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -60°C trong thời gian 0,5 giờ, tiếp đó được làm ấm hơn đến -20°C trong thời gian 2 giờ. Chuyển hỗn hợp phản ứng trong thời gian 25-30 phút qua ống thông vào hỗn hợp được làm lạnh bằng đá gồm 180ml etyl axetat, 425ml nước, 75ml axit clohydric đặc và 100g đá

nghiền đồng thời duy trì nhiệt độ bên trong dưới 10°C. Các pha được tách riêng, pha hữu cơ được rửa liên tục bằng 400ml nước và 400ml nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để thu được 5,44g (53%) hợp chất nêu ở tiêu đề. Theo quang phổ ^{1}HNMR, đó là hỗn hợp có tỷ lệ 28:72 của chất đồng phân *cis* và *trans*. Hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

b) etyl 4-metoxy-4-metylxyclohexancarboxylat



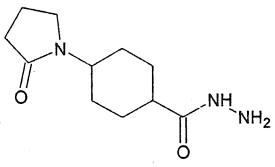
Trong môi trường argon cho chất trung gian 119) trong 21ml THF khan vào hỗn hợp được khuấy của 2,16g (54mmol) 60% natri hydrua trong dầu khoáng, 34ml THF khan, 200mg (0,54mmol) tetrabutylamoni iodua, 49mg (0,72mmol) imidazol và 3,36ml (54mmol) dung dịch trong iodometan chứa 3,36g (18mmol) etyl 4-hydroxy-4-metylxyclohexancarboxylat (Bước a) trong thời gian 30-40 phút ở nhiệt độ 20-25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, tiếp đó làm nguội đến 0-5°C và cho thêm 2,28ml (40mmol) axit axetic vào trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút, tiếp đó được rót vào hỗn hợp gồm 280ml dietyl ete và 120ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Các pha được tách riêng, pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng n-hexan : etyl axetat =85:15 làm dung môi rửa giải để thu được 2,3g (64%) hợp chất nêu ở đề mục này. Theo quang phổ ^{1}HNMR, đó là hỗn hợp của chất đồng phân *cis* và *trans* với tỷ lệ 21:79.

c) 4-metoxy-4-metylxyclohexancarbohydrazit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 4-metoxy-4-metylxyclohexancarboxylat (Bước b) Chất trung gian 119) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65. Theo quang phổ ^{1}HNMR, đó là hỗn hợp chất đồng phân *cis* và *trans* với tỷ lệ 21:79.

Chất trung gian 120

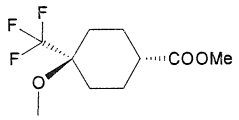
4-(2-oxopyrolidin-1-yl)xyclohexancarbohydrazit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 4-(2-oxopyrolidin-1-yl)xyclohexancarboxylat (WO2010/108052 A2 (20,03,2009) H. LUNDBECK A/S) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 121

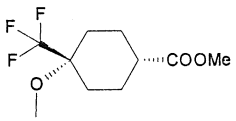
metyl *trans*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexancarboxylat



và

Chất trung gian 122

metyl *cis*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexancarboxylat

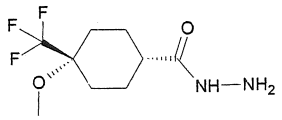


Trong môi trường argon, cho 324mg (8,1mmol) 60% natri hydrua trong dầu khoáng vào hỗn hợp được khuấy của 573mg (2,7mmol) axit 4-hydroxy-4-(triflometyl)xyclohexancarboxylic, 5ml DMF khô và 5ml THF khan ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 0,5 giờ, tiếp đó 1,18ml (18,9mmol) iodometan được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng, cho 0,59ml (9,45mmol) iodometan vào và việc khuấy được tiếp tục trong thời gian 5 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách thêm 9ml dung dịch axit clohydric 1M, tiếp đó được pha loãng bằng

diclometan và các pha được tách riêng. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng xyclohexan:diclometan=1:1 làm dung môi rửa giải để thu được 242mg (37%) metyl *trans*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexan-carboxylat (Chất trung gian 121) là phân đoạn đầu tiên và 277mg (43%) metyl *cis*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexancarboxylat (Chất trung gian 122) là phân đoạn thứ hai.

Chất trung gian 123

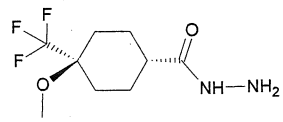
***cis*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexancarbohydrazit**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl *cis*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexancarboxylat (Chất trung gian 122) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65. GC-MS (EI) m/z 240.

Chất trung gian 124

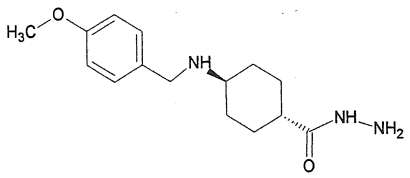
***trans*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexancarbohydrazit**



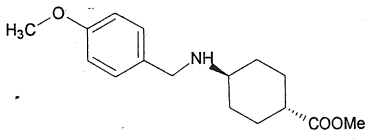
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl *trans*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexancarboxylat (Chất trung gian 121) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65. GC-MS (EI) m/z 240.

Chất trung gian 125

***trans*-4-[(4-metoxybenzyl)amino]xyclohexancarbohydrazit**



a) metyl *trans*-4-[(4-metoxybenzyl)amino]xyclohexancarboxylat



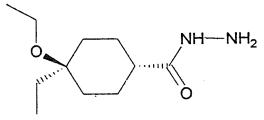
Hỗn hợp gồm 2,0g (10,3mmol) metyl *trans*-4-aminoxyclohexancarboxylat hydroclorua (Combi-Blocks), 20ml 1,2-dicloetan, 1,38ml (11,4mmol) 4-metoxybenzaldehyt và 1,12ml (19,6mmol) axit axetic được làm lạnh đến 5°C và 6,78g (32,0mmol) natri triaxetoxybohydrua được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở tốc độ sao cho giữ được nhiệt độ bên trong dưới 5°C. Sau khi hoàn thành việc thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ, tiếp đó được pha loãng bằng nước. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 8 bằng cách thêm dung dịch 10% Na_2CO_3, các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để thu được 1,48g (52%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 278,2 $(M+H)^+$.

b) *trans*-4-[(4-metoxybenzyl)amino]xyclohexancarbohydrazit

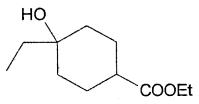
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl *trans*-4-[(4-metoxybenzyl)amino]xyclohexancarboxylat (Bước a) Chất trung gian 125) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 126

***trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexan-carbohydrazit**

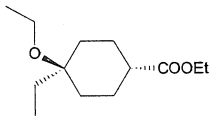


a) etyl 4-etyl-4-hydroxyxyclohexancarboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 4-oxoxyclohexancarboxylat và dung dịch 25% trietyl-nhôm trong toluen theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Chất trung gian 119. Theo quang phổ ^{1}HNMR, đó là hỗn hợp của chất đồng phân *cis* và *trans* có tỷ lệ 27:73. Hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

b) etyl *trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexancarboxylat



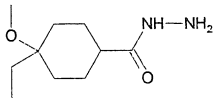
Trong môi trường argon, cho dung dịch chứa 2,2g (11mmol) etyl 4-etyl-4-hydroxyxyclohexancarboxylat (Bước a) Chất trung gian 126) trong 11ml toluen khan vào hỗn hợp được khuấy gồm 1,32g (33mmol) 60% natri hydrua trong dầu khoáng, 22ml toluen khan, 406mg (1,1mmol) tetrabutylamoni iodua và 2,85ml (22mmol) etyl triflometansulfonat trong thời gian 30-40 phút ở nhiệt độ 20-25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ, tiếp đó làm nguội đến 0-5°C và hỗn hợp này được rót vào hỗn hợp được làm lạnh bằng đá gồm 220ml etyl axetat, 110ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và 30ml nước. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 5°C trong thời gian 0,5 giờ, tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Các pha được tách riêng, pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng n-hexan : etyl axetat =94:6 làm dung môi rửa giải để thu được 1,77g (71%) hợp chất nêu ở đề mục này. Theo quang phổ ^{1}HNMR, đó là hỗn hợp các chất đồng phân *cis* và *trans* có tỷ lệ 3:97.

c) *trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexan-carbohydrazit

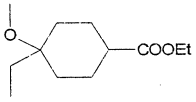
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 4-etoxy-4-etylxyclohexancarboxylat (Bước b) Chất trung gian 126) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65. Theo quang phổ ^{1}HNMR, đó là hỗn hợp chất đồng phân *cis* và *trans* có tỷ lệ 3:97. Hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 127

4-etyl-4-metoxyxyclohexan-carbohydrazit



a) etyl 4-metoxy-4-etylxyclohexancarboxylat



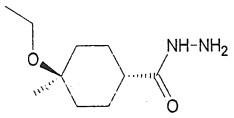
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 4-etyl-4-hydroxy-xyclohexancarboxylat (Bước a) Chất trung gian 126) và metyl triflometansulfonat theo phương pháp được mô tả trong Bước b) Chất trung gian 126. Theo quang phổ ^{1}HNMR, hỗn hợp chất đồng phân *cis* và *trans* có tỷ lệ 19:81.

b) 4-etyl-4-metoxyxyclohexan-carbohydrazit

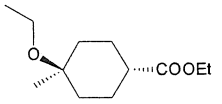
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 4-metoxy-4-etyl-xyclohexancarboxylat (Bước a) Chất trung gian 127) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65. Theo quang phổ ^{1}HNMR, đó là hỗn hợp chất đồng phân *cis* và *trans* có tỷ lệ 20:80. Hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 128

***trans*-4-etoxy-4-metylxyclohexancarbohydrazit**



a) etyl *trans*-4-etoxy-4-metylxyclohexancarboxylat



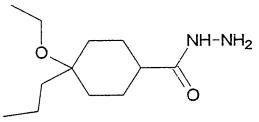
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 4-hydroxy-4-metylxyclohexancarboxylat (Bước a) Chất trung gian 119) và etyl triflometansulfonat theo phương pháp được mô tả trong Bước b) Chất trung gian 126. Theo quang phổ ^{1}HNMR, đó là hỗn hợp chất đồng phân *cis* và *trans* có tỷ lệ 4:96.

b) *trans*-4-etoxy-4-metylxyclohexancarbohydrazit

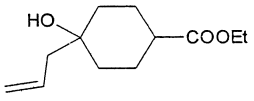
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 4-metoxy-4-etyl-xyclohexancarboxylat (Bước a) Chất trung gian 128) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65. Theo quang phổ ^{1}HNMR, đó là hỗn hợp chất đồng phân *cis* và *trans* có tỷ lệ 7:93. Hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 129

4-etoxy-4-propylxyclohexancarbohydrazit



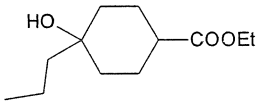
a) etyl 4-hydroxy-4-(prop-2-en-1-yl)xyclohexancarboxylat



Cho 188ml dung dịch 25% amoni clorua và 9,81g (150mmol) bột kẽm vào dung dịch chứa 11,9ml (12,76 g, 75,0mmol) etyl 4-oxoxyclohexancarboxylat trong 225ml THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, tiếp

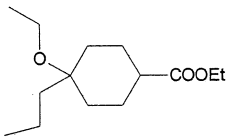
đó thêm từng giọt 9,7ml (13,56 g, 112,0mmol) allyl bromua vào trong thời gian 20 phút. Vào cuối quá trình bổ sung, nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng tăng lên đến 42-43°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 4 giờ, tiếp đó được rót vào hỗn hợp gồm 180ml nước và 750ml etyl axetat. Sau khi bổ sung 30ml dung dịch axit clohydric 1,0 *M*. Các pha được tách riêng, pha hữu cơ được rửa bằng 2x375ml nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để thu được 15,39g (96%) hợp chất nêu ở đề mục này. Theo quang phổ ^{1}HNMR, đó là hỗn hợp chất đồng phân *cis* và *trans* có tỷ lệ 60:40.

b) etyl 4-hydroxy-4-propylxyclohexancarboxylat



Hỗn hợp gồm 14,86g (70mmol) etyl 4-hydroxy-4-(prop-2-en-1-yl)xyclohexancarboxylat (Bước a) Chất trung gian 129), 250ml THF và 1,49g 10% Pd trên carbon được hyđrat hóa. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và rửa bằng 3x25ml THF. Dịch lọc được cô và 3x100ml diclometan được làm bay hơi phần cặn để thu được 14,89g (99%) hợp chất nêu ở đề mục này, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

c) etyl 4-etoxy-4-propylxyclohexancarboxylat



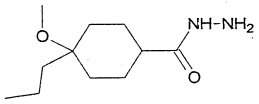
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 4-hydroxy-4-propylxyclohexancarboxylat (Bước b) Chất trung gian 129) và etyl triflometansulfonat theo phương pháp được mô tả trong Bước b) Chất trung gian 126. Theo quang phổ ^{1}HNMR, đó là hỗn hợp chất đồng phân *cis* và *trans* có tỷ lệ 16:84.

d) 4-etoxy-4-propylxyclohexancarbohydrazit

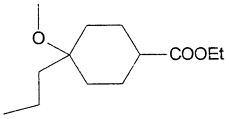
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 4-etoxy-4-propylxyclohexancarboxylat (Bước c) Chất trung gian 129) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65. Theo quang phổ ^{1}HNMR, đó là hỗn hợp chất đồng phân *cis* và *trans* có tỷ lệ 16:84. Hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 130

4-metoxy-4-propylxyclohexancarbohydrazit



a) etyl 4-metoxy-4-propylxyclohexancarboxylat



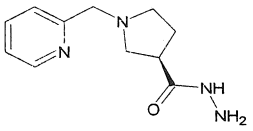
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 4-hydroxy-4-propylxyclohexancarboxylat (Bước b) Chất trung gian 129) và metyl triflometansulfonat theo phương pháp được mô tả trong Bước b) Chất trung gian 126. Theo quang phổ ^{1}HNMR, đó là hỗn hợp chất đồng phân *cis* và *trans* có tỷ lệ 57:43.

b) 4-metoxy-4-propylxyclohexancarbohydrazit

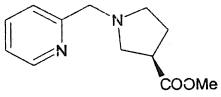
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 4-metoxy-4-propylxyclohexancarboxylat (Bước a) Chất trung gian 130) theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 65. Theo quang phổ ^{1}HNMR, đó là hỗn hợp chất đồng phân *cis* và *trans* có tỷ lệ 57:43. Hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 131

(3*R*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit



a) metyl (3*R*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carboxylat



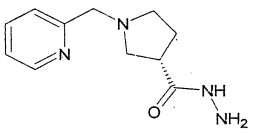
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl (3*R*)-pyrolidin-3-carboxylat và pyridin-2-carbaldehyt theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 111 và 112. MS (ESI) m/z 221,1 $(M+H)^+$.

b) (3*R*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit

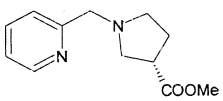
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl (3*R*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carboxylat (Bước a) Chất trung gian 131) theo phương pháp được mô tả trong Bước b) Chất trung gian 78 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 132

(3*S*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit



a) metyl (3*S*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carboxylat



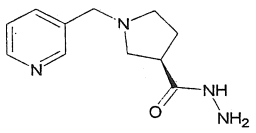
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl (3*S*)-pyrolidin-3-carboxylat và pyridin-2-carbaldehyt theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 111 và 112. MS (ESI) m/z 221,1 $(M+H)^+$.

b) (3*S*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit

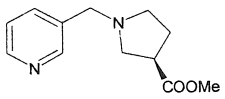
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl (3*S*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carboxylat (Bước a) Chất trung gian 132) theo phương pháp được mô tả trong Bước b) Chất trung gian 78 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 133

(3*R*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit



a) metyl (3*R*)-1-(pyridin-2-3ylmetyl)pyrolidin-3-carboxylat



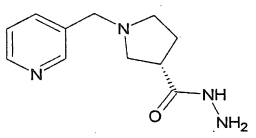
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl (3*R*)-pyrolidin-3-carboxylat và pyridin-3-carbaldehyt theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 111 và 112. MS (ESI) m/z 221,1 $(M+H)^+$.

b) (3*R*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit

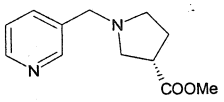
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl (3*R*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-carboxylat (Bước a) Chất trung gian 133) theo phương pháp được mô tả trong Bước b) Chất trung gian 78 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 134

(3*S*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit



a) metyl (3*S*)-1-(pyridin-2-3ylmetyl)pyrolidin-3-carboxylat



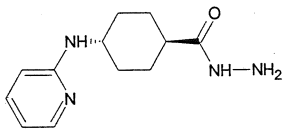
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl (3*S*)-pyrolidin-3-carboxylat và pyridin-3-carbaldehyt theo phương pháp được mô tả trong phần Chất trung gian 111 và 112. MS (ESI) m/z 221,1 $(M+H)^+$.

b) (3*S*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit

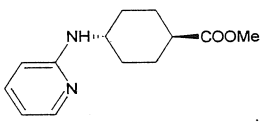
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl (3*S*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-carboxylat (Bước a) Chất trung gian 134) theo phương pháp được mô tả trong Bước b) Chất trung gian 78 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Chất trung gian 135

***trans*-4-(pyridin-2-ylamino)xyclohexancarbohydrazit**



a) metyl *trans*-4-(pyridin-2-ylamino)xyclohexancarboxylat



Hỗn hợp gồm 1,5g (7,745mmol) metyl *trans*-4-aminoxyclohexancarboxylat hydroclorua, 4ml (46,5mmol) 2-flopyridin và 1,35ml (7,75mmol) DIPEA được khuấy ở 125 °C trong bình phản ứng bằng thủy tinh chịu áp suất trong thời gian 20 giờ, tiếp đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 20ml

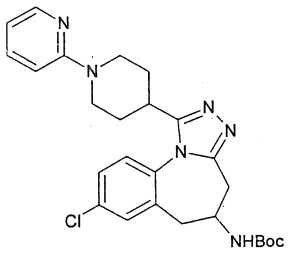
etyl axetat, được rửa bằng 2x30ml nước và dung dịch NaCl bão hòa, pha hữu cơ được làm khô trên khan Na_2SO_4, lọc và cô để thu được 325mg (18%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 235,1 $(M+H)^+$.

b) *trans*-4-(pyridin-2-ylamino)xyclohexancarbohydrazit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl *trans*-4-(pyridin-2-ylamino)xyclohexancarboxylat (Bước a) Chất trung gian 135) theo phương pháp được mô tả trong Bước b) Chất trung gian 78 và chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Ví dụ 1

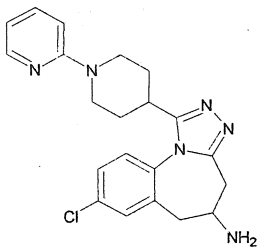
***tert*-butyl [8-clo-1-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-yl]carbamat**



Hỗn hợp gồm 236mg (0,72mmol) *tert*-butyl (7-clo-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 4), 15ml xylen và 190mg (0,86mmol) 1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-carbohydrazit (D. M. Beal et al., *Tetrahedron Lett* 2011, 52:5913-5917) được khuấy trong môi trường argon trong thời gian 24 giờ, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=9:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 200mg (56%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 495,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 2

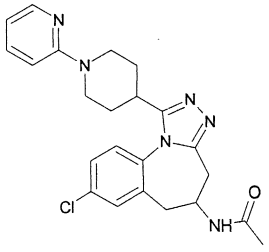
8-clo-1-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Cho 5ml dung dịch hydro clorua 2,5M trong etyl axetat vào dung dịch chứa 200mg (0,4mmol) *tert*-butyl [8-clo-1-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-yl]carbamat (Ví dụ 1) trong 10ml etyl axetat và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Cho dietyl ete vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sản phẩm kết tủa được lọc, được rửa bằng dietyl ete và làm khô. Sản phẩm được hòa tan trong hỗn hợp gồm diclometan và dung dịch bão hòa $NaHCO_3$, sau một giờ khuấy trộn các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng diclometan, pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên khan Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=4:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 96mg (61%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 395,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 3

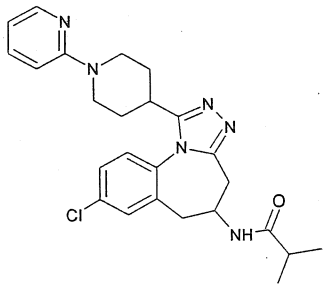
<u>*N*-[8-clo-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]axetamit</u>



Khuấy hỗn hợp gồm 43mg (0,1mmol) 8-clo-1-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 2), 1ml pyridin và 82µl (0,9mmol) anhydrit axetic ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ, tiếp đó cho thêm 5ml nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết ba lần bằng 20ml diclometan. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Do đó, thu được 23mg (48%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 437,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 4

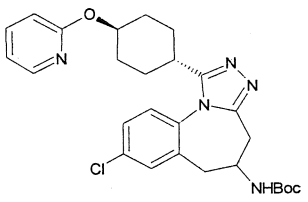
<u>*N*-(8-clo-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl)-2-metylpropanamit</u>



Cho 24 µl (0,23mmol) isobutyryl clorua vào hỗn hợp gồm 62mg (0,157mmol) 8-clo-1-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 2), 10ml diclometan và 40µl (0,23mmol) DIPEA và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, rửa bằng nước, pha hữu cơ được làm khô trên khan Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Phần cặn được kết tinh với hexan để thu được 60mg (82%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 465,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 5

***<u>tert</u>*-butyl {8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat**



Phương pháp A)

Hỗn hợp gồm 2,26g (6,9mmol) *tert*-butyl (7-clo-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 4), 140ml xylen và 1,96g (8,33mmol) *trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic (WO 2010/060836 (03,06,2010) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.) được hồi lưu trong thời

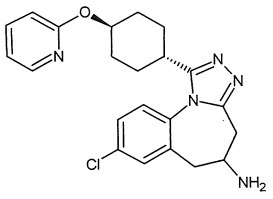
gian 20 giờ trong môi trường argon, tiếp đó được cô và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=9:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 2,76g (78%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 510,2 $(M+H)^+$.

Phương pháp B)

Cho 0,1ml axit clohydric đặc vào hỗn hợp gồm 3,75g (11mmol) *tert*-butyl [7-clo-2-(metylsulfanyl)-4,5-dihydro-3*H*-1-benzazepin-4-yl]carbamat (Chất trung gian 5), 110ml xylen và 2,87g (12,2mmol) *trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic trong môi trường argon và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong thời gian 18 giờ, tiếp đó được cô và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=9:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 3,42g (61%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 510,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6

8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

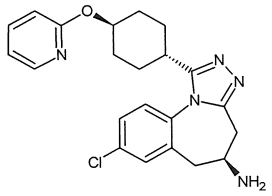


Cho 50ml dung dịch hydro clorua 2,5M trong etyl axetat vào hỗn hợp gồm 2,76g (5,41mmol) *tert*-butyl {8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat (Ví dụ 5), 100ml etyl axetat và 100ml etanol và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Dietyl ete được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sản phẩm kết tủa được lọc, được rửa bằng dietyl ete và làm khô. Sản phẩm được hòa tan trong hỗn hợp gồm diclometan và dung dịch bão hòa $NaHCO_3$, Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng diclometan, pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng

diclometan:metanol=9:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 1,85g (83%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 410,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 7

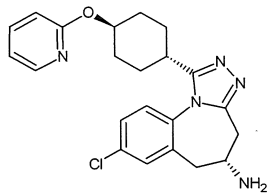
(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



và

Ví dụ 8

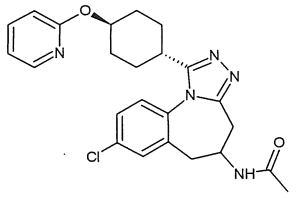
(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ raxemic 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 6) bằng phép HPLC điều chế bất đối (CHIRALPAK IA với 20µm pha tĩnh điều chế, 2,5x20cm; F=15ml/phút, dung môi rửa giải: n-hexan:EtOH=8:2 + 0,3% dietylamin; chế độ isocratic, t=25°C) để thu được ***chất đồng phân đối ảnh (5S)*** (T_r 11,7 phút; $[\alpha]_D^{25}$ = -21,1° (c=0,1; metanol); Ví dụ 7) và the **chất đồng phân đối ảnh (5R)** (T_r 14,9 phút; $[\alpha]_D^{25}$ = +14,5° (c=0,1; metanol); Ví dụ 8). Cấu hình tuyệt đối của hợp chất được xác định bằng phương pháp VCD và bằng quang phổ ^{1}H NMR của cặp chất đồng phân không đối quang được tổng hợp từ đó.

Ví dụ 9

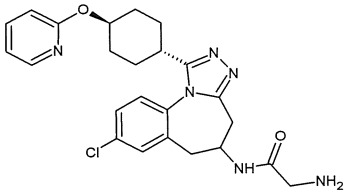
<u>*N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}axetamit</u>



Hỗn hợp gồm 82mg (0,2mmol) 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 6), 2ml pyridin và 190µl (2,0mmol) anhydrit axetic được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, tiếp đó 5ml nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được chiết ba lần bằng 20ml diclometan. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Do đó, thu được 67mg (74%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 452,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 10

<u>*N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}glyxinamit</u>



<u>a) *tert*-butyl [2-({8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)-2-oxoetyl]carbamat</u>

Hỗn hợp gồm 87mg (0,21mmol) 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 6), 3ml DMF, 40mg (0,23mmol) Boc-glyxin, 95mg (0,25mmol) HBTU và 44µl (0,32mmol) TEA được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào phần cặn. Sản phẩm

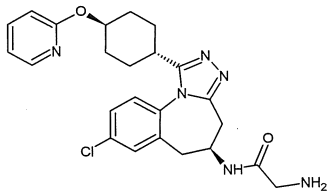
kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và làm khô. Do đó, thu được 91mg (76%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 567,3 $(M+H)^+$.

b) *N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo [4,3-a][1]benzazepin-5-yl}glyxinamit

2ml dung dịch hydro clorua 2,5M trong etyl axetat được thêm vào hỗn hợp gồm 90mg (0,16mmol) *tert*-butyl [2-({8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)-2-oxoetyl]carbamat (bước a) của Ví dụ 10), 5ml etyl axetat và 5ml etanol, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, tiếp đó được cô. Phần cặn được hòa tan trong hỗn hợp gồm diclometan và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, sau khi khuấy 1 giờ, các pha được tách riêng, pha nước được chiết bằng diclometan, pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên khan Na_2SO_4, lọc và cô. Do đó, thu được 49mg (66%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 467,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 11

_N_-{(5_S_)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}glyxinamit



a) *tert*-butyl [2-({(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)-2-oxoetyl]carbamat

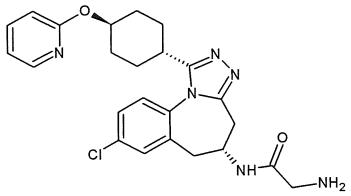
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) theo phương pháp được mô tả trong bước a) Ví dụ 10. MS (ESI) m/z 567,2 $(M+H)^+$.

b) *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo [4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}glyxinamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl [2-({(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)-2-oxoetyl]carbamat (bước a) của Ví dụ 11) theo phương pháp được mô tả trong bước b) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{25}$ = -33,2° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 467,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 12

<u>*N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}glyxinamit</u>



<u>a) *tert*-butyl [2-({(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)-2-oxoetyl]carbamat</u>

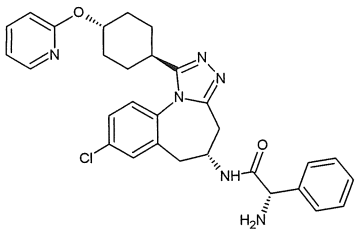
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) theo phương pháp được mô tả trong bước a) Ví dụ 10. MS (ESI) m/z 567,2 $(M+H)^+$.

<u>b) *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}glyxinamit</u>

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl [2-({(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)-2-oxoetyl]carbamat (bước a) Ví dụ 12) theo phương pháp được mô tả trong bước b) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{25}$ = +18,4° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 467,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 13

<u>(2*S*)-2-amino-*N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-phenylaxetamit</u>



a) *tert*-butyl [(1*S*)-2-({(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)-2-oxo-1-phenyletyl]carbamat

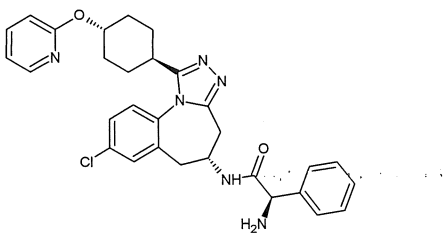
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và Boc-Phg-OH theo phương pháp được mô tả trong bước a) Ví dụ 10. MS (ESI) m/z 643,2 $(M+H)^+$.

b) (2*S*)-2-amino-*N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-phenylaxetamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl [(1*S*)-2-({(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)-2-oxo-1-phenyletyl]carbamat (bước a) của Ví dụ 13) theo phương pháp được mô tả trong bước b) Ví dụ 10. MS (ESI) m/z 543,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 14

(2*R*)-2-amino-*N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-phenylaxetamit



a) *tert*-butyl [(1*R*)-2-({(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)-2-oxo-1-phenyletyl]carbamat

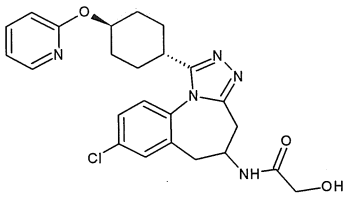
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và Boc-D-Phg-OH theo phương pháp được mô tả trong bước a) Ví dụ 10. MS (ESI) m/z 643,2 $(M+H)^+$.

b) (2*R*)-2-amino-*N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-phenylaxetamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl [(1*R*)-2-({(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)-2-oxo-1-phenyletyl]carbamat (bước a) của Ví dụ 14) theo phương pháp được mô tả trong bước b) Ví dụ 10. MS (ESI) m/z 543,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 15

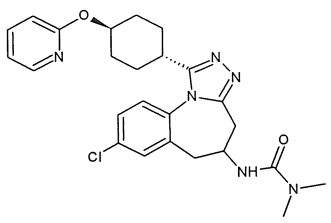
***N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-hydroxyaxetamit**



0,10g (0,24mmol) 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 6) được hòa tan trong 5ml DMF, tiếp đó 0,10g (0,27mmol) HBTU, 0,17ml (1,22mmol) trietylamin và 0,02g (0,27mmol) axit hydroxyaxetic được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô, 20ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào phần cặn, được chiết hai lần bằng 20ml diclometan, pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=9:1 làm dung môi rửa giải. Sản phẩm mong muốn được kết tinh bằng cách nghiền lại với dietyl ete để thu được 0,07g (62%) hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS (ESI) m/z 468,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 16

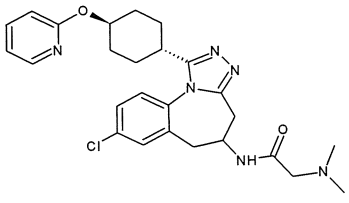
3-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-1,1-dimetylurea



Dung dịch chứa 94mg (0,23mmol) 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 6) in 3ml DMF và 80µl DIPEA được thêm từng giọt vào dung dịch được khuấy chứa 37mg (0,23mmol) 1,1-carbonyldiimidazol và 3ml diclometan và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, 1ml dung dịch 2M chứa dimetylamin trong THF được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó được cô. Phần cặn được hòa tan trong 20ml etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng amoni hydroxit:1,4-dioxan:etanol=1:40:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 22mg (20%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 481,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 17

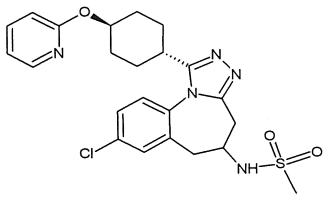
***N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-N^2,N^2-dimetylglyxinamit**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 6) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 16, LC-MS (ESI) m/z 495,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 18

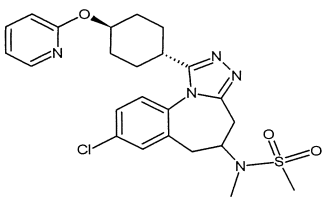
***N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}metansulfonamit**



46µl (0,6mmol) metansulfonylclorua được thêm vào dung dịch chứa 200mg (0,49mmol) 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 6), 10ml diclometan và 84µl (0,6mmol) trietylamin, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, 84µl (0,6mmol) trietylamin và 46µl (0,6mmol) metansulfonylclorua bổ sung được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch NaCl bão hòa, pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=9:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 93mg (39%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 488,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 19

***N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-*N*-metylmetansulfonamit**

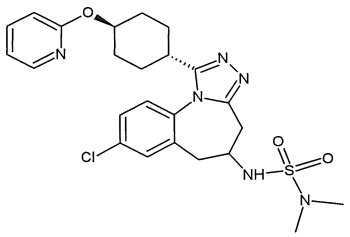


10mg (0,25mmol) natri hydrua (60% thể phân tán trong dầu) được thêm vào dung dịch chứa 50mg (0,1mmol) *N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}metansulfonamit (Ví dụ 18)

trong 10ml DMF và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Tiếp đó, 15µl (0,24mmol) iodometan được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, 10mg natri hydrua (60% thể phân tán trong dầu) và 15µl iodometan bổ sung được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=95:5 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 33mg (65%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 502,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 20

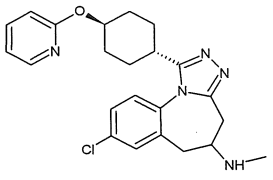
<u>*N*'-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-*N*,*N*-dimetylsulfamit</u>



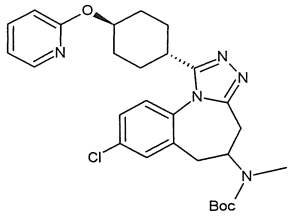
25µl (0,23mmol) *N,N*-dimetylsulfamoyl clorua được thêm vào dung dịch chứa 82mg (0,2mmol) 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 6), 5ml diclometan và 35µl (0,25mmol) trietylamin, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Tiếp theo, 35µl trietylamin và 25µl *N,N*-dimetylsulfamoyl clorua bổ sung được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch NaCl bão hòa, pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=9:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 38mg (37%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 517,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 21

8-clo-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



a) *tert*-butyl {8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}metylcarbamat



20mg (0,5mmol) natri hydrua (60% thể phân tán trong dầu) được thêm vào dung dịch chứa 98mg (0,19mmol) *tert*-butyl {8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat (Ví dụ 5) trong 10ml DMF và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Tiếp theo, 30µl (0,48mmol) iodometan được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, 20mg natri hydrua (60% thể phân tán trong dầu) và 30µl iodometan bổ sung được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=9:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, 58mg (58%) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 524,3 $(M+H)^+$.

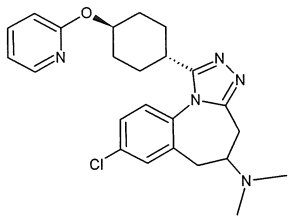
b) 8-clo-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl {8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-

yl}metylcarbamat (bước a) của Ví dụ 21) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 6. MS (ESI) m/z 424,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 22

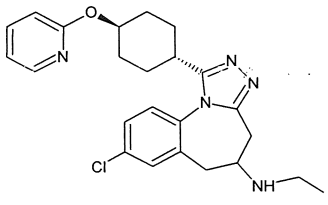
8-clo-*N*,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



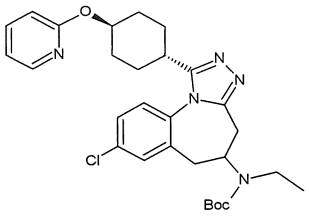
168mg (0,79mmol) $NaBH(OAc)_3$ được thêm vào dung dịch chứa 100mg (0,24mmol) 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 6), 15ml metanol, 182µl (2,44mmol) 37% formaldehit và 28µl (0,488mmol) axit axetic, kết hợp làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Tiếp đó, 10ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được cô. 30ml nước được thêm vào phần cặn và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=9:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 68mg (64%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 438,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 23

8-clo-*N*-etyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



a) *tert*-butyl {8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}etylcarbamat



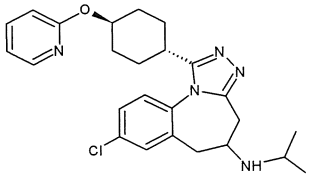
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl {8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat (Ví dụ 5) và etyl iodua theo phương pháp được mô tả trong bước a) Ví dụ 21.

b) 8-clo-*N*-etyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl {8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}etylcarbamat (bước a) của Ví dụ 23) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 6. MS (ESI) m/z 438,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 24

8-clo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

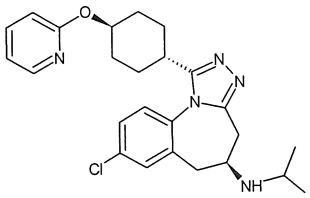


0,8g (3,77mmol) $NaBH(OAc)_3$ được thêm từng phần nhỏ vào hỗn hợp gồm 0,5g (1,22mmol) 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 6), 50ml 1,2-dicloetan, 0,45ml (6,13mmol) axeton và 134µl (2,34mmol) axit axetic, kết hợp làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Tiếp theo, 50ml

nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, độ pH được điều chỉnh đến 12 bằng dung dịch NaOH 5% và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=95:5 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 0,434g (79%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 452,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 25

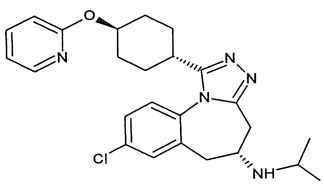
(5*S*)-8-clo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24, $[\alpha]_D^{25}$ = -29,3° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 452,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 26

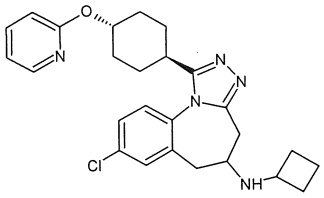
(5*R*)-8-clo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24, $[\alpha]_D^{25}$ = +30,7° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 452,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 27

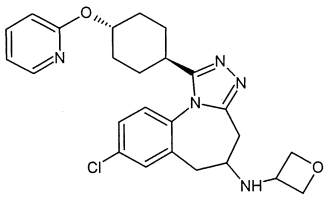
8-clo-*N*-xyclobutyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 6) và xyclobutanol theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 464,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 28

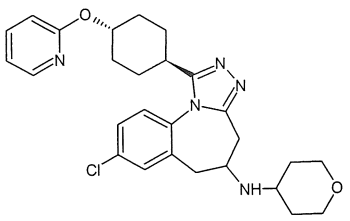
8-clo-*N*-(oxetan-3-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 6) và oxetan-3-on theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24, LC-MS (ESI) m/z 466,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 29

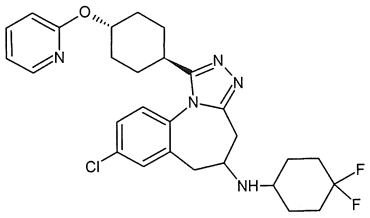
8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 6) và tetrahydro-4*H*-pyran-4-on theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 494,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 30

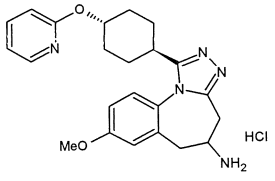
8-clo-*N*-(4,4-difluorxyclohexyl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



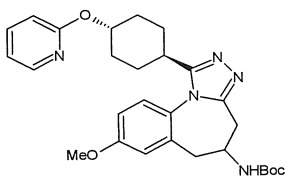
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 6) và 4,4-difloxyclohexanon theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 528,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 31

8-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin hydroclorua



a) *tert*-butyl {8-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-yl}carbamat



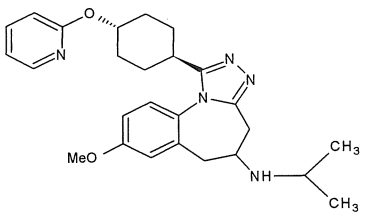
Hỗn hợp gồm 113mg (0,35mmol) *tert*-butyl (7-metoxy-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 15), 91mg (0,39mmol) *trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic và 2ml 1,4-dioxan được khuấy ở 120°C trong 2 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng (200W), tiếp đó 80mg (0,35mmol) bạc benzoat được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong cùng điều kiện trên trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, được rửa bằng diclometan và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=96:4 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 103mg (58%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 506,3 $(M+H)^+$.

b) 8-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin hydroclorua

Hỗn hợp gồm 103mg (0,2mmol) *tert*-butyl {8-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-yl}carbamat (bước a) của Ví dụ 31) và 3ml dung dịch hydro clorua 2,5M trong etyl axetat được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Các tinh thể kết tủa được lọc và được rửa bằng etyl axetat. Do đó, thu được 65,4mg (79%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 406,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 32

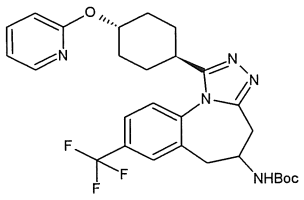
8-metoxy-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin hydroclorua (Ví dụ 31) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 448,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 33

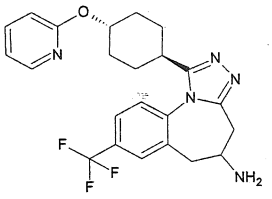
<u>*tert*-butyl {1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat</u>



0,46g (1,22mmol) *tert*-butyl[2-(metylsulfanyl)-7-(triflometyl)-4,5-dihydro-3*H*-1-benzazepin-4-yl]carbamat (Chất trung gian 50) được hòa tan trong 30ml xylen và 0,45g (1,83mmol) *trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic được thêm vào dung dịch này. Một giọt axit clohydric đặc được thêm vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng diclometan:metanol=95:5 làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô và sản phẩm được kết tinh bằng cách nghiền lại với ete. Do đó, thu được 0,52g (78%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 544,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 34

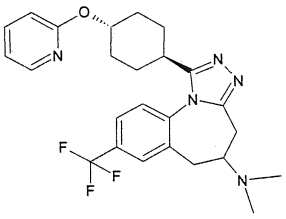
<u>1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin hydroclorua</u>



0,52g (0,95mmol) *tert*-butyl{1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat (Ví dụ 33) được hòa tan trong 30ml etyl axetat, và tiếp đó 10ml dung dịch hydro clorua 2,5M trong etyl axetat được thêm vào kết hợp làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, tiếp đó 30ml dietyl ete được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại trong thùng nước đá-nước. Sản phẩm kết tủa được lọc, được rửa bằng dietyl ete và làm khô. Do đó, thu được 0,39g (86%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 444,2 $(M+H)^+$. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo dưới dạng bazơ tự do.

Ví dụ 35

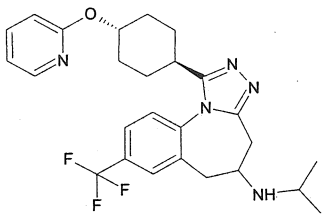
<u>*N*,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 34) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 22. MS (ESI) m/z 472,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 36

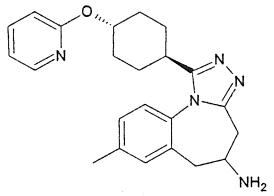
<u>*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin</u>



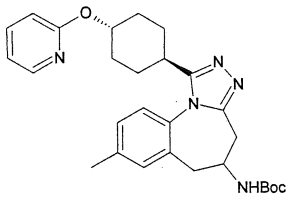
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 34) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 486,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 37

8-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



a) *tert*-butyl {8-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-yl}carbamat



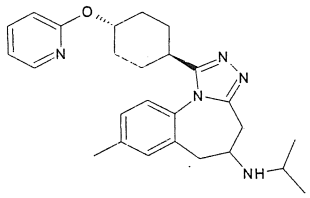
Hỗn hợp gồm 30,6mg (0,1mmol) *tert*-butyl (7-metyl-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 23), 35,3mg (0,15mmol) *trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic và 1ml n-butanol được hồi lưu trong 48 giờ, tiếp đó được cô. Phần cặn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) m/z 490,3 $(M+H)^+$.

b) 8-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin

Hỗn hợp gồm 91mg (0,19mmol) *tert*-butyl {8-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-yl}carbamat (bước a) của Ví dụ 37) và 4,8ml dung dịch hydro clorua 2,5M trong etyl axetat được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Các tinh thể kết tủa được lọc và được rửa bằng etyl axetat. Etyl axetat và dung dịch K_2CO_3 trong nước được thêm vào muối hydroclorua đã được lọc và được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các pha được tách riêng, pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký gradien sử dụng diclometan:metanol=93:7→90:10 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 35mg (49%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 390,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 38

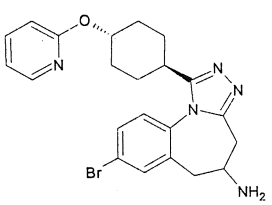
8-metyl-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 37) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 432,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 39

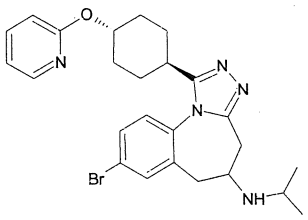
8-bromo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin



Hỗn hợp gồm 0,68g (1,8mmol) *tert*-butyl{1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-yl}carbamat (Ví dụ 33), 0,65g (2,75mmol) *trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic và 18ml n-butanol được hồi lưu trong 29 giờ, tiếp đó được cô. 25ml dung dịch hydro clorua 2,5M trong etyl axetat được thêm vào phần cặn và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Các tinh thể kết tủa được lọc và được rửa bằng etyl axetat. Etyl axetat và dung dịch K_2CO_3 trong nước được thêm vào muối hydroclorua đã được lọc và được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các pha được tách riêng, pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký gradien sử dụng diclometan:metanol 95:5→85:15 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 0,64g (78%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 454,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 40

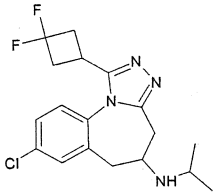
8-bromo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin



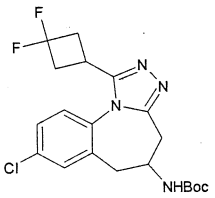
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-bromo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 39) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 498,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 41

8-clo-1-(3,3-difloxyclobutyl)-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

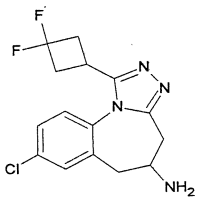


a) *tert*-butyl [8-clo-1-(3,3-difloxyclobutyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat



0,19g (0,59mmol) *tert*-butyl (7-clo-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 4) được hòa tan trong 10ml xylen và 0,14g (0,90mmol) 3,3-difloxyclobutan hydrazit của axit carboxylic (Chất trung gian 57) được thêm vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong môi trường argon trong 6 ngày và tiếp đó được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol:25% dung dịch amoniac=18:1:0,1 làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn thích hợp được cô và phần cặn được kết tinh bằng cách nghiền lại với ete. Do đó, 0,11g (42%) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 425,2 $(M+H)^+$.

b) 8-clo-1-(3,3-difloxyclobutyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



0,10g (0,25mmol) *tert*-butyl [8-clo-1-(3,3-difloxyclobutyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat (bước a) của Ví dụ 41) được hòa tan trong 10ml etyl axetat, tiếp đó 2ml dung dịch hydro clorua 2,5M trong etyl axetat được thêm vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, tiếp đó dietyl ete được thêm vào và sản phẩm được chiết hai lần bằng 20ml

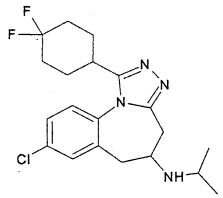
nước. Độ pH của các pha nước thu gom được được bazơ hóa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và hỗn hợp kết tủa cao được chiết hai lần bằng 20ml diclometan. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Do đó, 0,05g (66%) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 325,2 $(M+H)^+$.

c) 8-clo-1-(3,3-difloxyclobutyl)-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

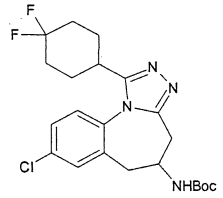
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-(3,3-difloxyclobutyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (bước b) của Ví dụ 41) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 367,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 42

8-clo-1-(4,4-difloxyclohexyl)-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

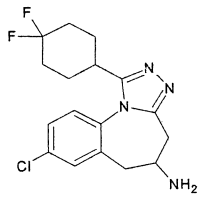


a) *tert*-butyl [8-clo-1-(4,4-difloxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl (7-clo-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 4) và 4,4-difloxyclohexan hydrazit của axit carboxylic (Chất trung gian 67) theo phương pháp được mô tả trong bước a) Ví dụ 41. MS (ESI) m/z 453,2 $(M+H)^+$.

b) 8-clo-1-(4,4-difloxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



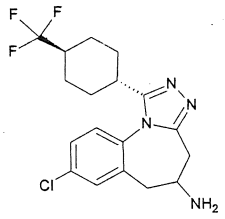
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl [8-clo-1-(4,4-difloxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat (bước a) của Ví dụ 42) theo phương pháp được mô tả trong bước b) Ví dụ 41. MS (ESI) m/z 353,1 $(M+H)^+$.

c) 8-clo-1-(4,4-difloxyclohexyl)-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

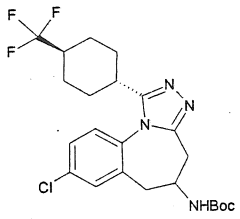
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-(4,4-difloxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (bước b) của Ví dụ 42) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 395,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 43

8-clo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



a) *tert*-butyl {8-clo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-yl}carbamat



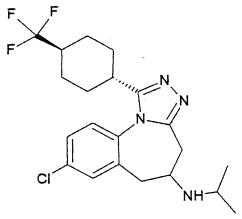
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl [7-clo-2-(metylsulfanyl)-4,5-dihydro-3*H*-1-benzazepin-4-yl]carbamat (Chất trung gian 5) và *trans*-4-(triflometyl)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic (Chất trung gian 55) theo phương pháp được mô tả trong Phương pháp B) Ví dụ 5. MS (ESI) m/z 485,2 $(M+H)^+$.

b) 8-clo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl {8-clo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-yl}carbamat (bước a) của Ví dụ 43) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 6. MS (ESI) m/z 385,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 44

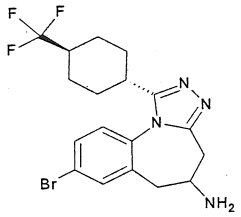
8-clo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 43) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 427,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 45

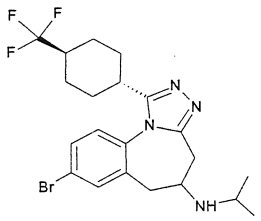
8-bromo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl (7-bromo-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 33) và *trans*-4-(triflometyl)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic (Chất trung gian 55) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 39. MS (ESI) m/z 431,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 46

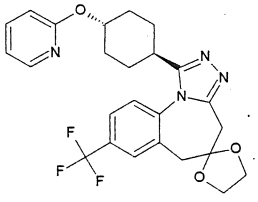
8-bromo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(trifuorometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-bromo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 45) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 471,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 47

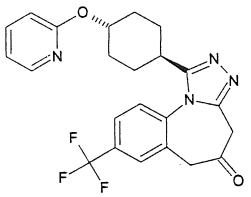
1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8'-(triflometyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



0,80g (2,79mmol) 7-(triflometyl)-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 43) được hòa tan trong 60ml diclometan, tiếp đó 0,02ml (0,28mmol) axit trifloaxetic và 0,50g (3,34mmol) trimetyloxoni tetrafloborat được thêm vào dung dịch phản ứng trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ và tiếp đó 0,80g (3,34mmol) *trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic được thêm vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 6 giờ, tiếp đó dung dịch phản ứng được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=95:5 làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô để thu được 0,53g (39%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 487,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 48

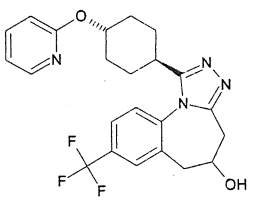
1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on



0,54g (1,11mmol) 1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8'-(triflometyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Ví dụ 47) được hòa tan trong 20ml metanol và 25ml axit clohydric đặc được thêm vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ và tiếp theo, sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, 50ml nước được thêm vào và độ pH được điều chỉnh đến 7-8 bằng dung dịch NaOH 30%. Dung dịch phản ứng được chiết ba lần bằng 30ml etyl axetat, và pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước, tiếp đó bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng etyl axetat :etanol=3:1 làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn thích hợp được cô và phần cặn được kết tinh bằng cách nghiền lại với ete. Do đó, 0,30g (61%) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 443,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 49

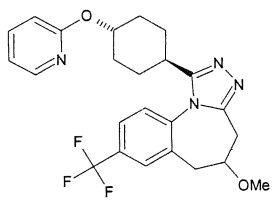
1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol



0,32g (0,72mmol) 1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on (Ví dụ 48) được hòa tan trong 20ml metanol và dung dịch phản ứng được làm lạnh đến 0°C. Trong điều kiện khuấy và làm lạnh bằng nước đá, 0,03g (0,87mmol) $NaBH_4$ được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút và tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô, 10ml nước được thêm vào phần cặn và độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến khoảng 7 bằng dung dịch axit clohydric 5%. Pha nước được chiết hai lần bằng 20ml diclometan, pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn được kết tinh bằng cách nghiền lại với ete. Do đó, thu được 0,32g (99%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 445,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 50

5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin

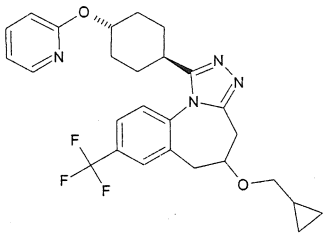


0,10g (0,23mmol) 1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 49) được hòa tan trong 10ml DMF và dung dịch phản ứng được làm lạnh đến 0°C. 8,1mg (0,34mmol) natri hydrua (60% thể phân tán trong dầu) được thêm vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. 28,0µl (0,45mmol) iodometan được thêm vào

hỗn hợp phản ứng và dung dịch này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết hai lần bằng 20ml etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=95:5 làm dung môi rửa giải. Sản phẩm mong muốn được kết tinh bằng cách nghiền lại với *n*-hexan để thu được 0,05g (47%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 459,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 51

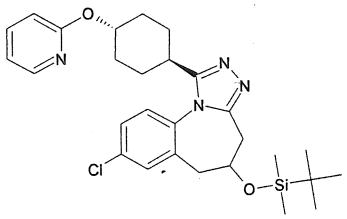
5-(xyclopropylmetoxy)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



0,10g (0,23mmol) 1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 49) được hòa tan trong 10ml DMF và dung dịch phản ứng được làm lạnh đến 0°C. 8,1mg (0,34mmol) natri hydrua (60% thể phân tán trong dầu) được thêm vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. 87,3µl (0,90mmol) (bromometyl)xyclopropan được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp đó dung dịch này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch phản ứng được làm lạnh lại và 4,0mg (0,17mmol) natri hydrua (60% thể phân tán trong dầu) và 43,7µl (0,45mmol) (bromometyl)xyclopropan bổ sung được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết hai lần bằng 20ml diclometan. Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước, làm khô trên khan $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=95:5 làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn thích hợp được cô và phần cặn được kết tinh bằng cách nghiền lại với *n*-hexan để thu được 0,07g (65%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 499,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 52

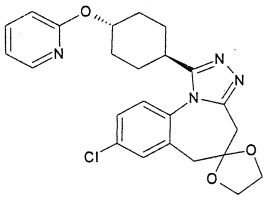
5-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



0,36g (1,06mmol) 4-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-7-clo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-thion (Chất trung gian 63) được hòa tan trong 20ml xylen và 0,42g (1,80mmol) *trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic được thêm vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 96 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=95:5 làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn thích hợp được cô và phần cặn được kết tinh bằng cách nghiền lại với ete. Do đó, 0,21g (37%) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 525,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 53

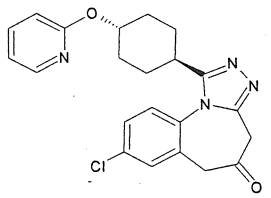
8'-clo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 47. MS (ESI) m/z 453,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 54

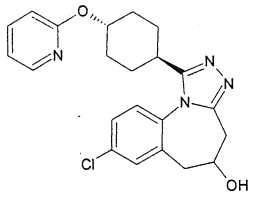
8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8'-clo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Ví dụ 53) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 48. MS (ESI) m/z 409,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 55

8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol



Phương pháp A)

0,28g (0,53mmol) 5-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin (Ví dụ 52) được hòa tan trong 20ml THF. 1,07ml (1,07mmol) dung dịch 1*M* tetrabutylamoni florua (TBAF) trong THF được thêm từng giọt vào dung dịch trên và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. 50ml nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được chiết hai lần bằng 50ml etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=90:10 làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn thích hợp được cô và phần cặn được kết tinh bằng cách nghiền

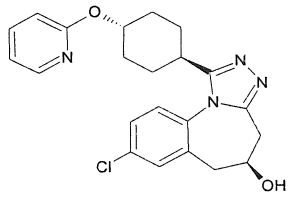
lại với ete. Do đó, thu được 0,19g (86%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 411,1 $(M+H)^+$.

Phương pháp B)

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on (Ví dụ 54) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 49. MS (ESI) m/z 411,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 56

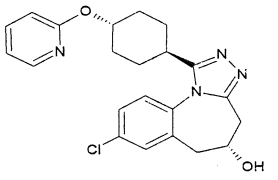
(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol



và

Ví dụ 57

(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol

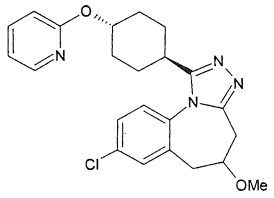


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ raxem 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 55) bằng phép HPLC điều chế bất đối (CHIRALPAK IA với 20µm pha tĩnh điều chế, 2,5x20cm; F=15ml/phút, dung môi rửa giải: *tert*-butyl metyl ete:diclometan:etanol=85:10:5; isocratic, t=25°C) để thu được ***chất đồng phân đối ảnh (5S)*** (T_r 16,2 phút; $[\alpha]_D^{25}$ = -15,6° (c=0,1; cloroform); Ví dụ 56) và **chất đồng**

phân đối ảnh (5R) (T_r 19,8 phút; $[\alpha]_D^{25}$ = +11,6° (c=0,1; cloroform); Ví dụ 57). Cấu hình tuyệt đối của hợp chất được xác định bằng phương pháp VCD và bằng phổ ^1H NMR của cặp chất đồng phân không đối quang được tổng hợp từ đó.

Ví dụ 58

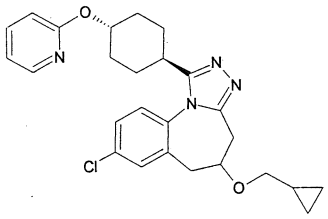
8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 55) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 50. MS (ESI) m/z 425,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 59

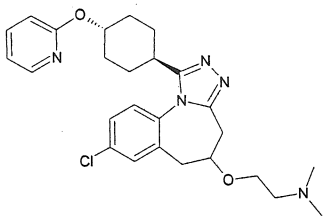
5-(Xyclopropylmetoxy)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 55) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 51. MS (ESI) m/z 465,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 60

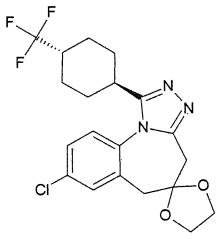
2-({8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}oxy)-*N*,*N*-dimetylethanamin



0,08g (0,19mmol) 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 55) được hòa tan trong 8ml DMF, dung dịch phản ứng được làm lạnh đến 0°C và 0,05g (1,32mmol) natri hydrua (60% thể phân tán trong dầu) được thêm vào và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C trong nửa giờ. Tiếp theo, 0,08g (0,56mmol) 2-clo-*N,N*-dimetylethanamin hydroclorua được thêm vào hỗn hợp phản ứng và nó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết hai lần bằng 20ml etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol:25% dung dịch amoniac=18:1:0,1 làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn thích hợp được cô và phần cặn được kết tinh bằng cách nghiền lại với dietyl ete để thu được 0,04g (47%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 482,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 61

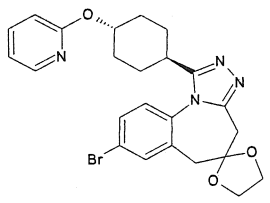
8'-clo-1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và *trans*-4-(triflometyl)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic (Chất trung gian 55) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 47. MS (ESI) m/z 428,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 62

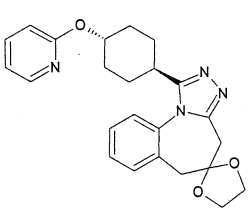
8'-bromo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin]



3,11µl (0,04mmol) axit trifloaxetic và 72mg (0,49mmol) trimetyloxoni tetrafloborat được thêm vào dung dịch chứa 121mg (0,41mmol) 7-bromo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 36) và 8ml diclometan khô, trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, tiếp đó 107mg (0,45mmol) *trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic được thêm vào và được hồi lưu trong 6,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, 10ml toluen và 1 giọt axit axetic được thêm vào phần cặn và được hồi lưu trong 3 giờ, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký gradien sử dụng diclometan:metanol=97:3→90:10 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 121mg (60%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 499,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 63

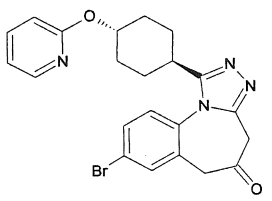
1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 70) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 47. MS (ESI) m/z 419,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 64

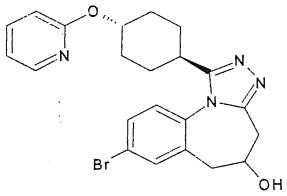
8-bromo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8'-bromo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin] (Ví dụ 62) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 48. MS (ESI) m/z 453,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 65

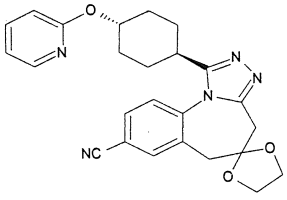
8-bromo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-bromo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on (Ví dụ 64) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 49. MS (ESI) m/z 457,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 66

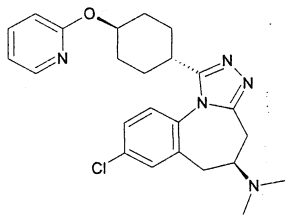
1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin]-8'-carbonitril



Hỗn hợp gồm 49,7mg (0,1mmol) 8'-bromo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin] (Ví dụ 62), 13,4mg (0,15mmol) đồng (I) xyanua và 0,6ml DMF khô trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong bình phản ứng vi sóng CEM Explorer được khuấy ở 220°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được lọc qua Celite, được rửa bằng diclometan. Dịch lọc được cô và etyl axetat và dung dịch amoniac trong nước được thêm vào phần cặn. Các pha được tách riêng, pha hữu cơ được rửa một lần bằng dung dịch amoniac trong nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký pha ngược sử dụng axetonitril:nước chứa 1% axit trifloaxetic=1:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, (40%) thu được 17,8mg hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 444,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 67

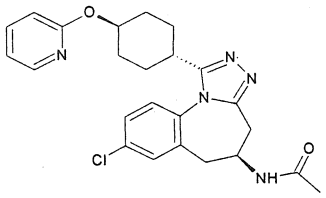
(5*S*)-8-clo-*N*,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 22, $[\alpha]_D^{25}$= -36,8° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 438,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 68

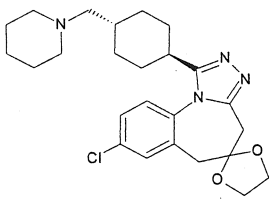
(5*S*)-*N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 9, $[\alpha]_D^{25}$= -24,3° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 452,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 69

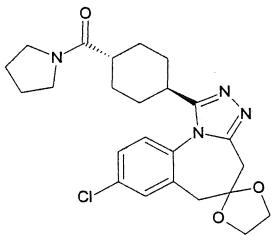
8'-clo-1'-[*trans*-4-(piperidin-1-ylmetyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và *trans*-4-(piperidin-1-ylmetyl)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic (Chất trung gian 65) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 47. MS (ESI) m/z 457,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 70

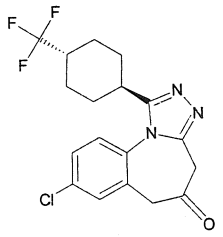
[*trans*-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)xyclohexyl](pyrolidin-1-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và *trans*-4-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic (Chất trung gian 78) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 47. MS (ESI) m/z 457,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 71

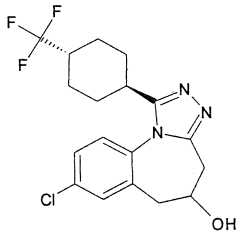
8-clo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8'-clo-1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Ví dụ 61) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 48. MS (ESI) m/z 384,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 72

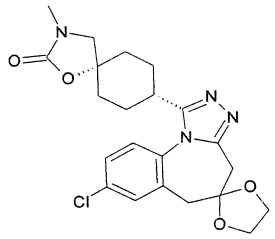
8-clo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on (Ví dụ 71) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 49. MS (ESI) m/z 386,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 73

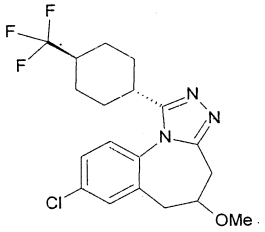
(*cis*)-8-(8'-clo-4'H,6'H-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-il)-3-metyl-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và (*cis*)-3-metyl-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-8-hydrazit của axit carboxylic (Chất trung gian 87) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 47. MS (ESI) m/z 445,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 74

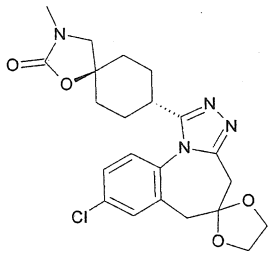
8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Chất trung gian 72) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 50. MS (ESI) m/z 400,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 75

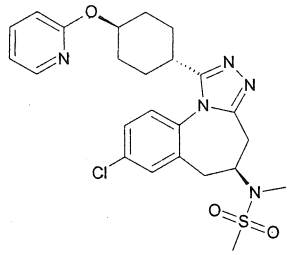
(*trans*)-8-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-3-metyl-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-2-on



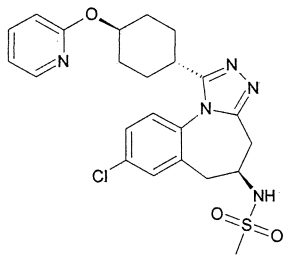
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và (*trans*)-3-metyl-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-8-hydrazit của axit carboxylic (Chất trung gian 86) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 47. MS (ESI) m/z 445,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 76

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-N-metylmetansulfonamit



a) *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}metansulfonamit



46µl (70,6mmol) metansulfonyl clorua được thêm vào dung dịch chứa 204mg (0,5mmol) (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và 5ml pyridin, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch NaCl

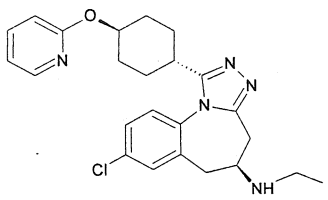
bão hòa, pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=9:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, 90mg (37%) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 488,3 $(M+H)^+$.

b) *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-*N*-metylmetansulfonamit

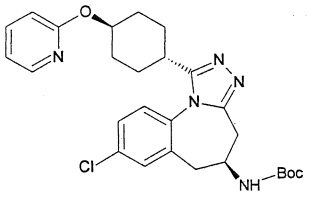
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}metansulfonamit (bước a) của Ví dụ 76) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 19. MS (ESI) m/z 502,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 77

(5*S*)-8-clo-*N*-etyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



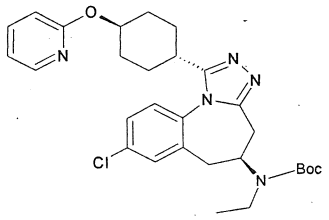
a) *tert*-butyl {(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat



275µl (1,5mmol) DIPEA và 130mg (0,6mmol) di-*tert*-butyl dicacbonat được thêm vào dung dịch chứa 204mg (0,5mmol) (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và 10ml diclometan và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và với nước, pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô.

Do đó, thu được 246mg (97%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 510,2 $(M+H)^+$.

b) *tert*-butyl {(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}etylcarbamat



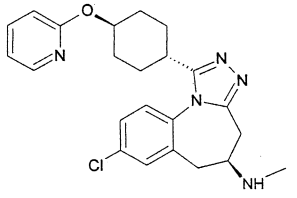
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl {(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat (bước a) của Ví dụ 77) theo phương pháp được mô tả trong bước a) Ví dụ 23. MS (ESI) m/z 538,2 $(M+H)^+$.

c) (5*S*)-8-clo-*N*-etyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

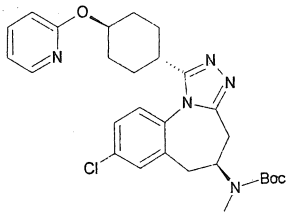
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl {(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}etylcarbamat (bước b) của Ví dụ 77) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 6. MS (ESI) m/z 438,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 78

(5*S*)-8-clo-N-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



a) *tert*-butyl {(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}metylcarbamat



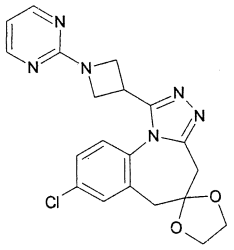
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl {(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat (bước a) của Ví dụ 77) theo phương pháp được mô tả trong bước a) Ví dụ 21. MS (ESI) m/z 524,3 $(M+H)^+$.

b) (5*S*)-8-clo-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl {(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}metylcarbamat (bước a) của Ví dụ 78) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 6. MS (ESI) m/z 424,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 79

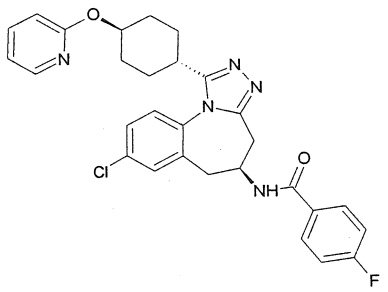
8'-clo-1'-[1-(pyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và 1-(pyrimidin-2-yl)azetidin-3-hydrazit của axit carboxylic (Chất trung gian 82) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 47. MS (ESI) m/z 411,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 80

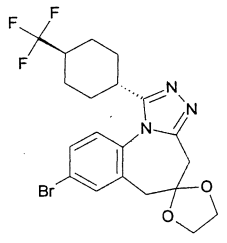
_N_-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-4-flobenzamit



90µl (0,76mmol) 4-flobenzoyl-clorua được thêm vào dung dịch chứa 204mg (0,5mmol) (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và 3ml pyridin, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước, pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=9:1 làm dung môi rửa giải. Do đó, 155mg (58,5%) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. $[\alpha]_D^{25}$= -69,8° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 532,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 81

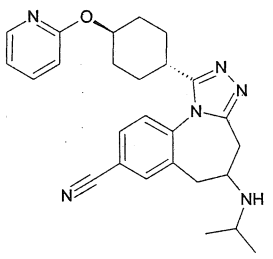
8'-bromo-1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-bromo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3H)-on (Chất trung gian 36) và *trans*-4-(triflometyl)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic (Chất trung gian 55) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 47. MS (ESI) m/z 472,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 82

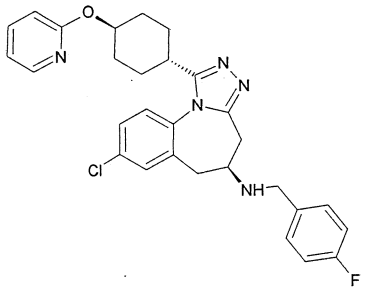
5-(propan-2-ylamino)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-8-carbonitril trifloaxetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-bromo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 40) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 66. MS (ESI) m/z 443,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 83

(5*S*)-8-clo-*N*-(4-flobenzyl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

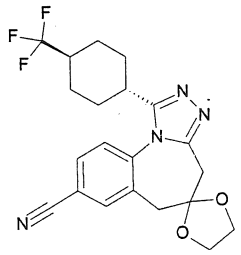


30mg (0,75mmol) natri-hydrua (60% thể phân tán trong dầu) được thêm vào dung dịch chứa 204mg (0,5mmol) (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và 5ml DMF, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Tiếp đó, 90µl (0,75mmol) 4-flobenzyl clorua được thêm vào và nó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tại thời điểm này, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước, pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol=9:1 làm dung môi rửa giải.

Do đó, thu được 55mg (21%) hợp chất nêu ở đề mục này. $[\alpha]_D^{25}$= -22,1° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 518,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 84

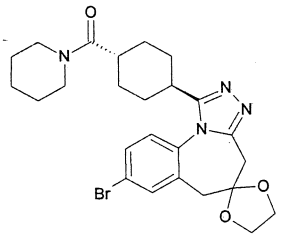
1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-8'-carbonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8'-bromo-1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Ví dụ 81) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 66. MS (ESI) m/z 419,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 85

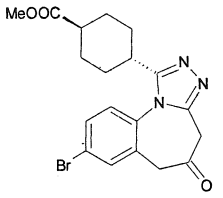
[*trans*-4-(8'-bromo-4'H,6'H-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin]-1'-yl)xyclohexyl](piperidin-1-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-bromo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3H)-on (Chất trung gian 36) và *trans*-4-(piperidin-1-ylcarbonyl)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic (Chất trung gian 97) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 62. MS (ESI) m/z 517,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 86

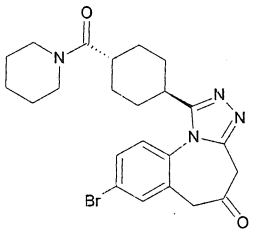
metyl *trans*-4-(8-bromo-5-oxo-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexan carboxylat



và

Ví dụ 87

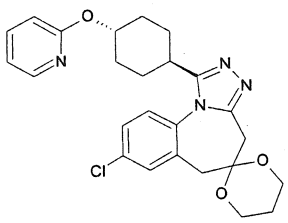
8-bromo-1-[*trans*-4-(piperidin-1-ylcarbonyl)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on



Hỗn hợp gồm 118mg (0,23mmol) [*trans*-4-(8'-bromo-4'H,6'H-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin]-1'-yl)xyclohexyl](piperidin-1-yl)metanon (Ví dụ 85), 3,1ml metanol và 4,7ml axit clohydric đặc được hồi lưu trong 2,5 giờ, tiếp đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ bazơ bằng dung dịch K_2CO_3 10% và được chiết bằng diclometan, pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng etyl axetat :metanol=4:1 làm dung môi rửa giải. Cô đặc phân đoạn đầu tiên sẽ thu được 17mg (18%) metyl *trans*-4-(8-bromo-5-oxo-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexan carboxylat (Ví dụ 86). MS (ESI) m/z 420,1 $(M+H)^+$. Cô đặc phân đoạn thứ hai sẽ thu được 35mg (32%) 8-bromo-1-[*trans*-4-(piperidin-1-ylcarbonyl)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on (Ví dụ 87). MS (ESI) m/z 471,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 88

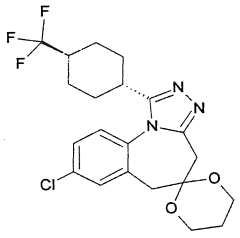
8'-clo-1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 98) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 47. MS (ESI) m/z 467,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 89

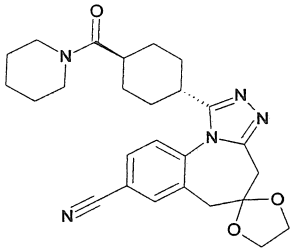
1'-[*trans*-4-(piperidin-1-ylcarbonyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-8'-carbonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 98) và *trans*-4-(triflometyl)xyclohexan hydrazit của axit carboxylic (Chất trung gian 55) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 47. MS (ESI) m/z 442,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 90

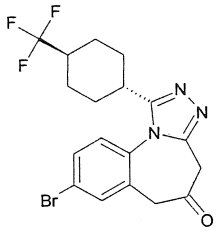
8'-clo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ [*trans*-4-(8'-bromo-4'H,6'H-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin]-1'-yl)xyclohexyl](piperidin-1-yl)metanon (Ví dụ 85) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 66. MS (ESI) m/z 462,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 91

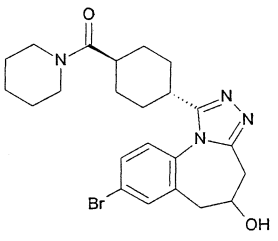
8-bromo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8'-bromo-1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Ví dụ 81) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 48. MS (ESI) m/z 429,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 92

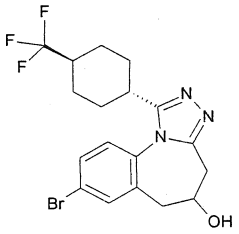
[*trans*-4-(8-bromo-5-hydroxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexyl](piperidin-1-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-bromo-1-[*trans*-4-(piperidin-1-ylcarbonyl)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on (Ví dụ 87) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 49. MS (ESI) m/z 473,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 93

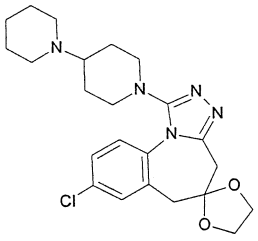
8-bromo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-bromo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on (Ví dụ 91) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 49. MS (ESI) m/z 432,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 94

1'-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]

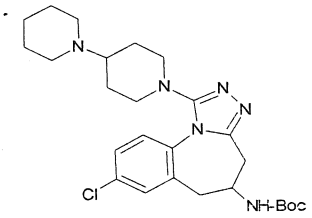


Hỗn hợp gồm 60mg (0,168mmol) 1'-bromo-8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Chất trung gian 96) và 255mg (1,514mmol) 4-piperidinopiperidin được khuấy ở 130-140°C trong 3-4 giờ trong môi trường argon. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nó được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol:amoni hydroxit=18:1:0,1 làm dung môi rửa giải. Sản phẩm thô tạo thành được tinh chế tiếp trên đĩa TLC điều chế sử dụng

diclometan:metanol:amoni hydroxit= 18:1:0,1 làm dung môi rửa giải. Do đó, thu được 20,5mg (27%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 444,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 95

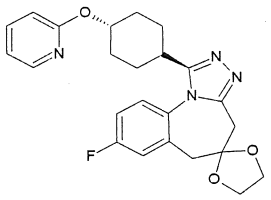
<u>*tert*-butyl [1-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-8-clo-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl (1-bromo-8-clo-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl)carbamat (Chất trung gian 94) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 94. MS (ESI) m/z 501,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 96

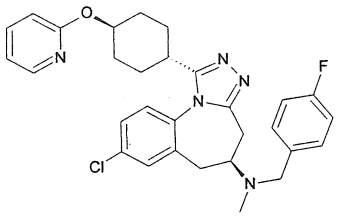
<u>8'-flo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-flo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 92) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 47. MS (ESI) m/z 437,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 97

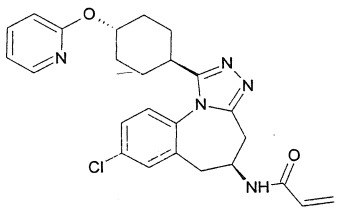
<u>(5*S*)-8-clo-*N*-(4-flobenzyl)-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-*N*-(4-flobenzyl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 83) và iodometan theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 21, $[\alpha]_D^{20}$= -68,7° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 532,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 98

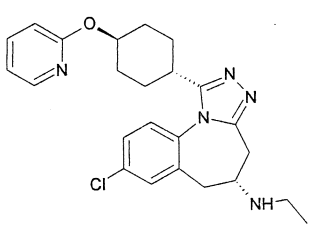
<u>*N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}prop-2-enamit</u>



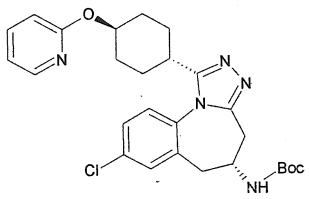
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và acrylic acid theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= -24° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 464,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 99

<u>(5*R*)-8-clo-*N*-etyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin</u>

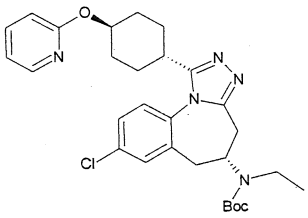


a) *tert*-butyl {(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat



Hỗn hợp gồm 400mg (0,976mmol) (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8), 20ml diclometan, 260mg (1,19mmol) di-tert-butyl-dicacbonat và 0,55ml (3,16mmol) N,N-diisopropyletylamin được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp đó được pha loãng bằng diclometan và nước, lớp hữu cơ được tách riêng và pha nước được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để thu được 500mg (100%) hợp chất nêu ở đề mục này, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

b) *tert*-butyl {(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}etylcarbamat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl {(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat (bước a) của Ví dụ 99) và etyl iodua theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 21. MS (ESI) m/z 538,3 $(M+H)^+$.

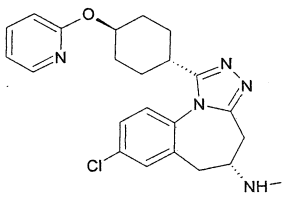
c) (5*R*)-8-clo-*N*-etyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl {(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-

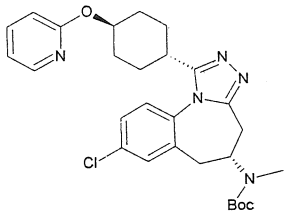
yl}etylcarbamat (bước b) của Ví dụ 99) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 6, $[\alpha]_D^{20}$= +23,1° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 438,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 100

(5*R*)-8-clo-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



a) *tert*-butyl {(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}metylcarbamat



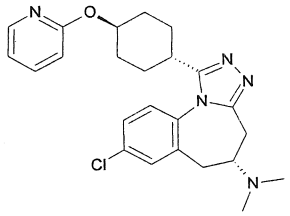
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl {(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat (bước a) của Ví dụ 99) và iodometan theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 21. MS (ESI) m/z 524,3 $(M+H)^+$.

b) (5*R*)-8-clo-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl {(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}metylcarbamat (bước a) của Ví dụ 100) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 6, $[\alpha]_D^{20}$= +21,4° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 424,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 101

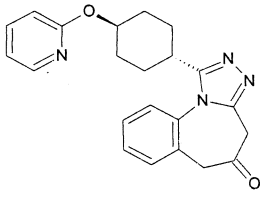
(5*R*)-8-clo-*N*,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hỗn hợp gồm 5,93g (14,5mmol) (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8), 11ml dung dịch formaldehyt 37% trong nước, 100ml metanol và 65ml diclometan được làm lạnh đến 5°C và 15,9g (75mmol) natri triaxetoxyborohydrua được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở tốc độ sao cho giữ được nhiệt độ bên trong dưới 5°C. Sau khi hoàn thành việc thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, tiếp đó được cô. Phần cặn được hòa tan trong nước và độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng cách thêm dung dịch NaOH 10%. Sản phẩm kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và làm khô để thu được 5,75g (91%) hợp chất nêu ở đề mục này. $[\alpha]_D^{20}$= +25,6° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 438,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 102

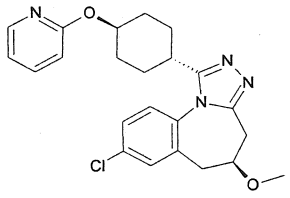
1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Ví dụ 63) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 48. MS (ESI) m/z 375,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 103

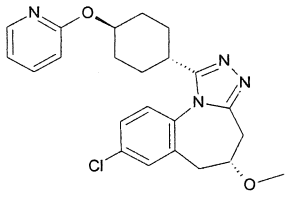
(5*S*)-8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



và

Ví dụ 104

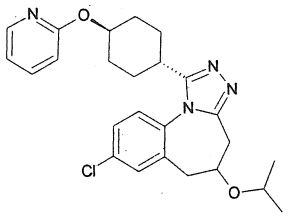
(5*R*)-8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ raxemic 8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin (Ví dụ 58) bằng phép HPLC điều chế bất đối (CHIRALPAK IA điều chế pha tĩnh 20µm; 2,5x20cm; F=18ml/phút; dung môi rửa giải: *tert*-butyl metyl ete : diclometan : etanol = 85:10:5; isocratic; t=25°C). Hợp chất rửa giải thứ nhất là ***chất đồng phân đối ảnh (5S)*** (T_r 15,4 phút; $[\alpha]_D^{20}$ = +11,8° (c=0,1; cloroform); Ví dụ 103) và hợp chất rửa giải thứ hai là **chất đồng phân đối ảnh (5R)** (T_r 21,5 phút; $[\alpha]_D^{20}$ = -12,0° (c=0,1; cloroform); Ví dụ 104). Cấu hình tuyệt đối của hợp chất được xác định bằng quang phổ VCD.

Ví dụ 105

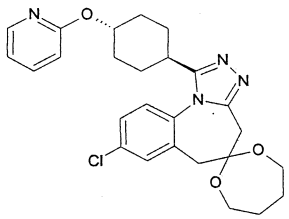
8-clo-5-(propan-2-yloxy)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hỗn hợp gồm 100mg (0,243mmol) 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 55), 5ml DMF và 12,7mg (0,316mmol) 60% natri hydrua trong dầu khoáng được khuấy ở 0°C trong 30 phút, tiếp đó 52,4µl (0,316mmol) diisopropyl sulfat được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan : metanol = 95:5 làm dung môi rửa giải để thu được 32mg (29%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 453,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 106

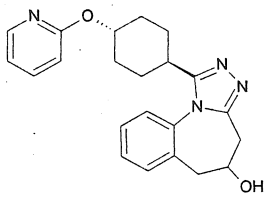
8'-clo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxepan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxepan]-2(3*H*)-on (Bước c) Chất trung gian 104) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 47. MS (ESI) m/z 481,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 107

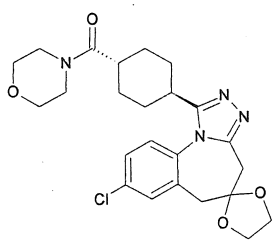
1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on (Ví dụ 102) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 49. MS (ESI) m/z 377,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 108

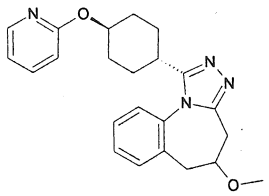
[*trans*-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)xyclohexyl](morpholin-4-yl)metanon



Trong môi trường argon, 3µl (0,04mmol) axit trifloaxetic và 70mg (0,47mmol) trimetyloxoni tetrafloborat được thêm vào hỗn hợp gồm 100mg (0,39mmol) 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và 10ml diclometan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, tiếp đó 151mg (0,59mmol) *trans*-4-(morpholin-4-ylcarbonyl)xyclohexan carbohydrazit (Chất trung gian 79) và 10ml axetonitril được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 8 giờ. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh sử dụng dung dịch diclometan:metanol:amoni hydroxit = 180:10:1 làm dung môi rửa giải để thu được 72mg (39%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 473,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 109

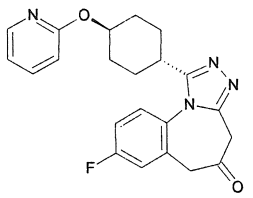
5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 107) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 50. MS (ESI) m/z 391,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 110

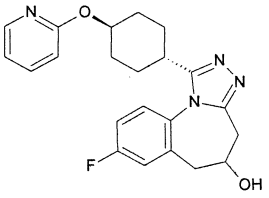
8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8'-flo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Ví dụ 96) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 48. MS (ESI) m/z 393,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 111

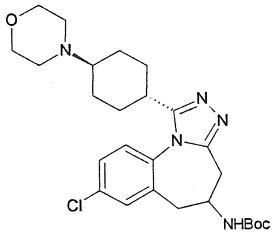
8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on (Ví dụ 110) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 49. MS (ESI) m/z 395,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 112

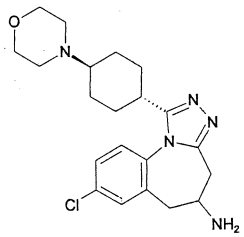
***tert*-butyl {8-clo-1-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl (7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 5) và *trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexan carbohydrazit (Chất trung gian 81) theo phương pháp được mô tả trong Phương pháp B của Ví dụ 5. MS (ESI) m/z 502,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 113

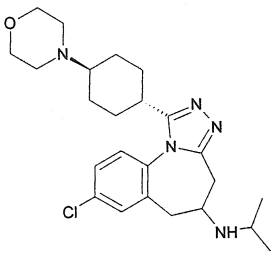
8-clo-1-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl {8-clo-1-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat (Ví dụ 112) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 6. MS (ESI) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 114

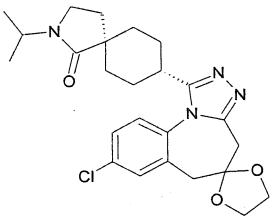
8-clo-1-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl 8-clo-1-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 113) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 444,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 115

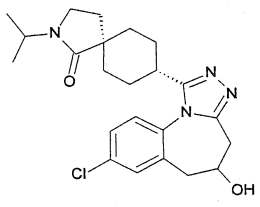
(5*r*,8*r*)-8-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-1-on



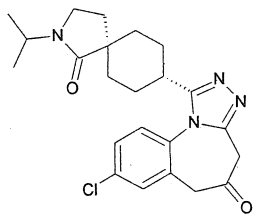
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và (5*r*,8*r*)-1-oxo-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-8-carbohydrazit (Chất trung gian 102) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 62. MS (ESI) m/z 471,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 116

(5*r*,8*r*)-8-(8-clo-5-hydroxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-1-on



a) 8-clo-1-[(5*r*,8*r*)-1-oxo-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]dec-8-yl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on



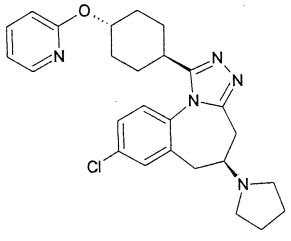
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*r*,8*r*)-8-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-1-on (Ví dụ 115) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 48. MS (ESI) m/z 427,3 $(M+H)^+$.

b) (5*r*,8*r*)-8-(8-clo-5-hydroxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[(5*r*,8*r*)-1-oxo-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]dec-8-yl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on (bước a) của Ví dụ 116) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 49. MS (ESI) m/z 429,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 117

(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5-(pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin

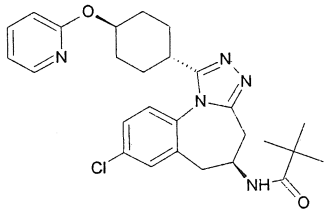


Hỗn hợp gồm 400mg (0,976mmol) (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7), 20ml DMF, 117µl (0,98mmol) 1,4-dibromobutan và 954mg (2,93mmol) Cs_2CO_3 được khuấy ở 40°C trong 24 giờ, tiếp đó được cô. Phần cặn được hòa tan trong nước

và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan:metanol = 95:5 làm dung môi rửa giải để thu được 35mg (8%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 464,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 118

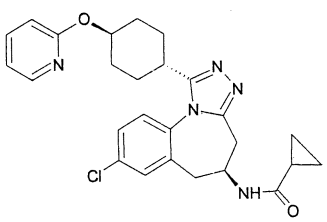
***N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2,2-dimetylpropanamit**



Hỗn hợp gồm 82mg (0,2mmol) (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7), 5ml diclometan, 35µl (0,25mmol) trietylamin và 30µl (0,24mmol) trimetylaxetyl clorua được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, tiếp đó được pha loãng bằng diclometan và được rửa liên tục bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để thu được 93mg (94%) hợp chất nêu ở đề mục này. $[\alpha]_D^{25}$= -32,1° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 494,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 119

***N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}xyclopropancarboxamit**

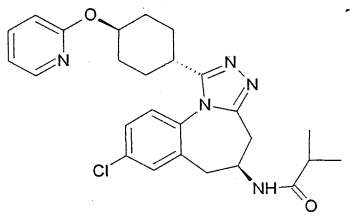


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ

7) và axit xyclopropancarboxylic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{25}$= -45,3° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 478,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 120

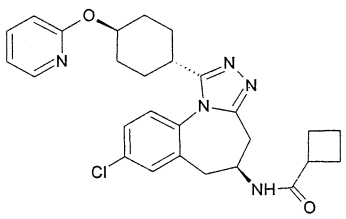
<u>*N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-metylpropanamit</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và isobutyric acid theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{25}$= -30,6° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 480,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 121

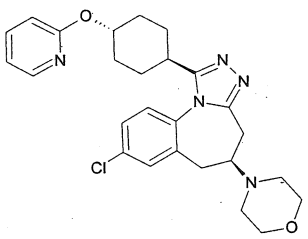
<u>*N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}xyclobutancarboxamit</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và axit xyclobutancarboxylic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{25}$= -39,3° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 492,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 122

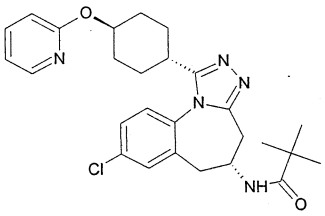
(5*S*)-8-clo-5-(morpholin-4-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và bis(2-iodoetyl)ether theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 117. MS (ESI) m/z 480,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 123

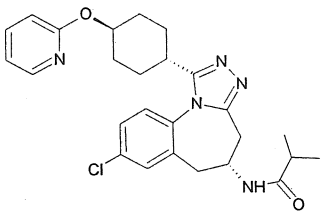
***N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2,2-dimetylpropanamit**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 118, $[\alpha]_D^{20}$= +21,6° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 494,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 124

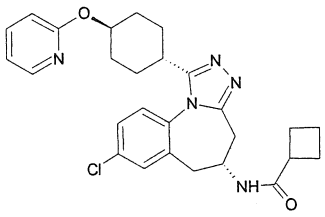
***N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-metylpropanamit**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và isobutyric acid theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= +29,4° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 480,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 125

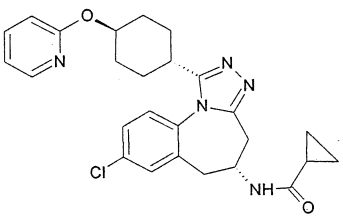
<u>*N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}xyclobutancarboxamit</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và axit xyclobutancarboxylic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= +29,8° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 492,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 126

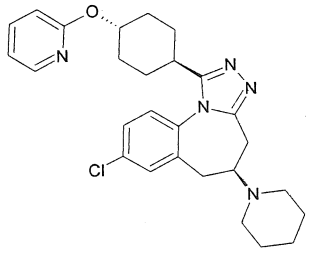
<u>*N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}xyclopropancarboxamit</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và axit xyclopropancarboxylic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= +30,5° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 478,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 127

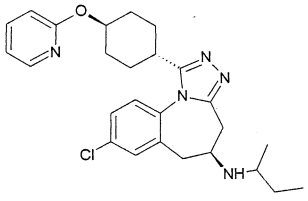
(5*S*)-8-clo-5-(piperidin-1-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và 1,5-dibromopentane theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 117. MS (ESI) m/z 478,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ 128

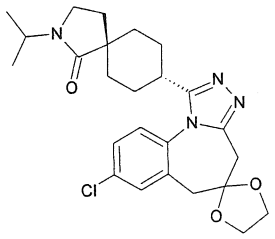
(5*S*)-*N*-(butan-2-yl)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và 2-butanone theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 466,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ 129

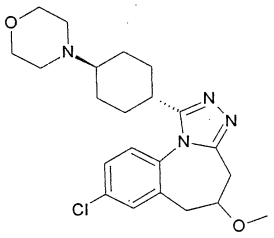
(5*s*,8*s*)-8-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và (5*s*,8*s*)-1-oxo-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4,5]decan-8-carbohydrazit (Chất trung gian 101) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 62. MS (ESI) m/z 471,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 130

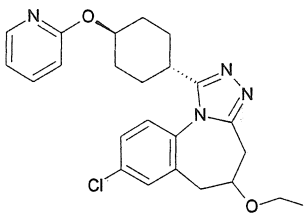
8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-thion (Bước e) Chất trung gian 103) và *trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexan carbohydrazit (Chất trung gian 81) theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 37. MS (ESI) m/z 417,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 131

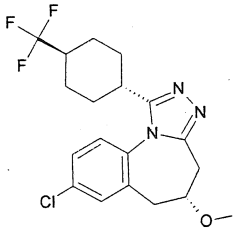
8-clo-5-etoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 55) và etyl iodua theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 50. MS (ESI) m/z 439,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 132

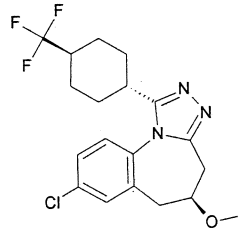
(5*R*)-8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



và

Ví dụ 133

(5*S*)-8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin

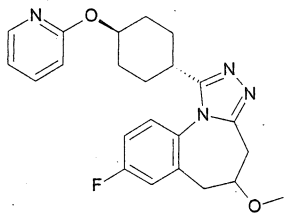


Hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ raxemic 8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin (Ví dụ 74) bằng phép HPLC điều chế bất đối (CHIRALPAK IG điều chế pha tĩnh 20µm;

1,6x25cm; F=12ml/phút; dung môi rửa giải: *tert*-butyl metyl ete : diclometan : etanol = 90:8:2; isocratic; t=25°C). Góc quay quang của hợp chất rửa giải thứ nhất (T_r 18,0 phút) là $[\alpha]_D^{20}$ = +15,6° (c=0,1; cloroform); và góc quay quang hợp chất rửa giải thứ hai (T_r 23,3 phút) là $[\alpha]_D^{20}$ = -13,5° (c=0,1; cloroform). Cấu hình tuyệt đối của hợp chất không được xác định.

Ví dụ 134

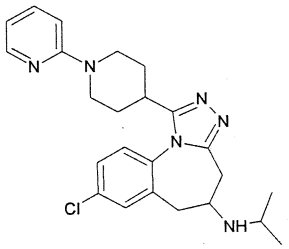
8-flo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 111) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 50. MS (ESI) m/z 409,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 135

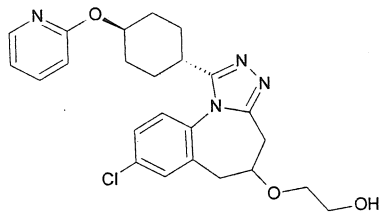
8-clo-*N*-(propan-2-yl)-1-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



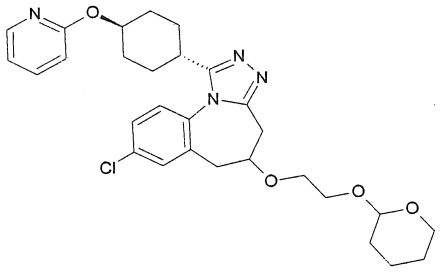
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 2) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 437,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ 136

2-({8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}oxy)etanol



a) 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5-[2-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)etoxy]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



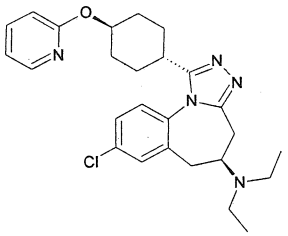
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 55) và 2-(2-bromoetoxy)tetrahydro-2*H*-pyran theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 50. MS (ESI) m/z 539,1 $(M+H)^+$.

b) 2-({8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}oxy)etanol

Hỗn hợp gồm 146mg (0,27mmol) 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5-[2-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)etoxy]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin (bước a) của Ví dụ 136), 4ml axit axetic, 2ml THF và 1ml nước được khuấy ở 45°C trong 20 giờ, tiếp đó được pha loãng bằng nước. Hỗn hợp vừa thu được được kiềm hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để thu được 118mg (96%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 455,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ 137

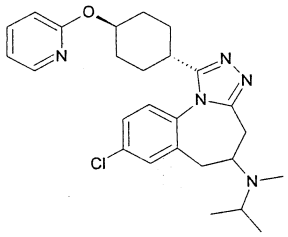
(5*S*)-8-clo-*N*,*N*-dietyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và axetaldehyt theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 466,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ 138

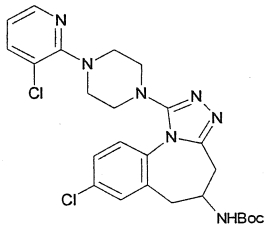
8-clo-*N*-metyl-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hỗn hợp gồm 110mg (0,24mmol) 8-clo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 24), 15ml metanol, 182µl dung dịch formaldehyt 37% trong nước và 28µl axit axetic được làm lạnh đến 5°C và 169mg (0,8mmol) natri triaxetoxyborohydrua được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở tốc độ sao cho giữ được nhiệt độ bên trong dưới 5°C. Sau khi hoàn thành việc thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, tiếp đó được cô. Phần cặn được hòa tan trong nước và độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng cách thêm dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để thu được 107g (94%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 466,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 139

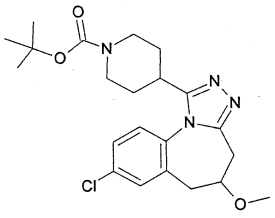
***tert*-butyl {8-clo-1-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl (1-bromo-8-clo-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl)carbamat (Chất trung gian 94) và 1-(3-clopyridin-2-yl)piperazin theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 94. MS (ESI) m/z 530,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ 140

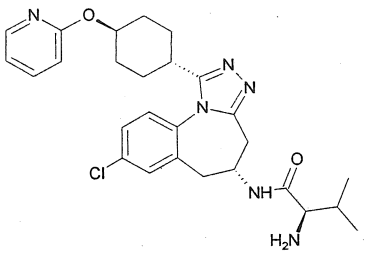
***tert*-butyl 4-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)piperidin-1-carboxylat**



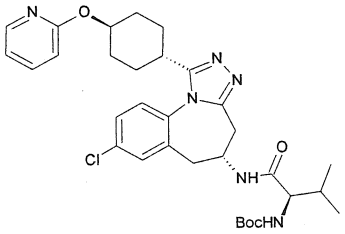
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và *tert*-butyl 4-(hydrazinylcarbonyl)piperidin-1-carboxylat theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 47. MS (ESI) m/z 433,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 141

***N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-D-valinamit**



a) *tert*-butyl [(2*R*)-1-({(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl]carbamat



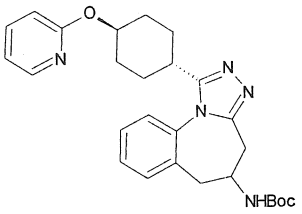
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và axit xyclobutancarboxylic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10 và nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

b) *N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-D-valinamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl [(2*R*)-1-({(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl]carbamat (bước a) của Ví dụ 141) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 6, $[\alpha]_D^{20}$= +7° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 509,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 142

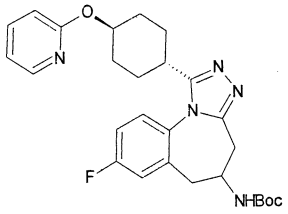
***tert*-butyl {1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat**



Hỗn hợp gồm 552mg (1,8mmol) *tert*-butyl [2-(metylsulfanyl)-4,5-dihydro-3*H*-1-benzazepin-4-yl]carbamat (Chất trung gian 105), 27ml 1,4-dioxan, 464mg (1,97mmol) *trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexanẹarbohydrazit (WO 2010/060836 (03,06,2010) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.) và 10µl axit clohydric đặc được hồi lưu trong môi trường argon trong 6,5 giờ, tiếp đó được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan : metanol = 95:5 làm dung môi rửa giải để thu được 567mg (66%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 476,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 143

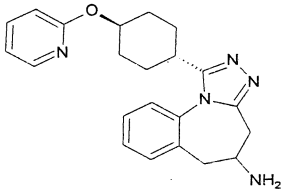
<u>*tert*-butyl {8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl [7-flo-2-(metylsulfanyl)-4,5-dihydro-3*H*-1-benzazepin-4-yl]carbamat (Bước g) Chất trung gian 106) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 142. MS (ESI) m/z 494,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 144

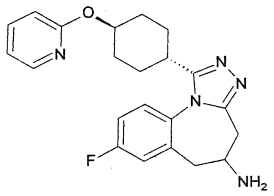
<u>1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl {1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat (Ví dụ 142) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 6. MS (ESI) m/z 376,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 145

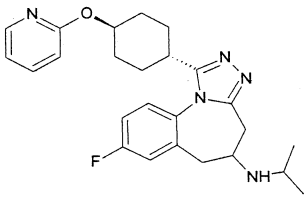
8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl {8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat (Ví dụ 143) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 6. MS (ESI) m/z 394,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 146

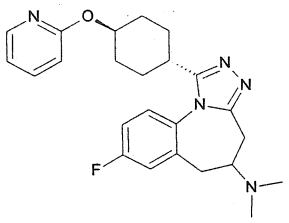
8-flo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 145) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 436,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 147

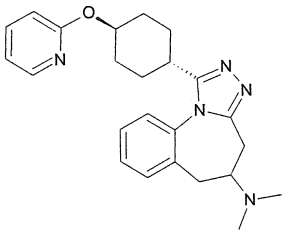
8-flo-*N*,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 145) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 101. MS (ESI) m/z 436,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 148

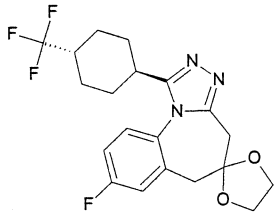
<u>*N*,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 144) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 101. MS (ESI) m/z 404,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 149

<u>8'-flo-1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]</u>

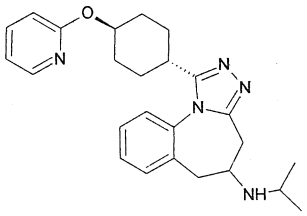


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-flo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 92) và *trans*-4-

(triflometyl)xyclohexan carbohydrazit (Chất trung gian 55) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 47. MS (ESI) m/z 404,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 150

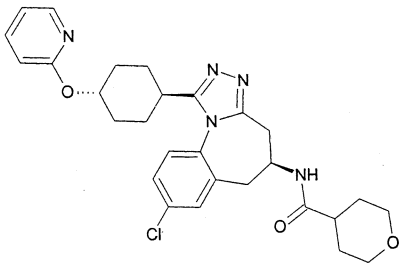
<u>*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 144) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 418,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 151

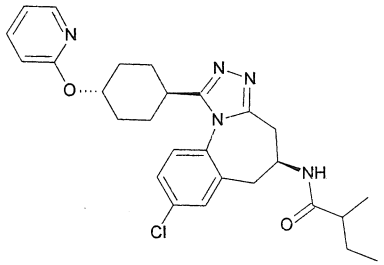
<u>*N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và axit tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= -41° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 522,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 152

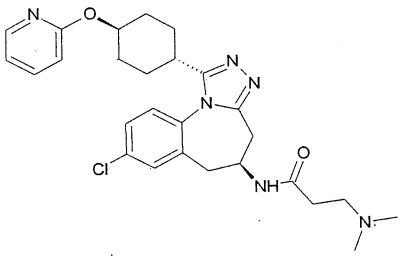
_N_-{(5_S_)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4_H_-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-metylbutanamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và axit 2-metylbutyric theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10. MS (ESI) m/z 494,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 153

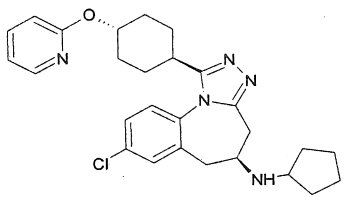
_N_-{(5_S_)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4_H_-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-N^3,N^3-dimetyl-β-alaninamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và axit 3-(dimetylamino)propanoic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= -15° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 509,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 154

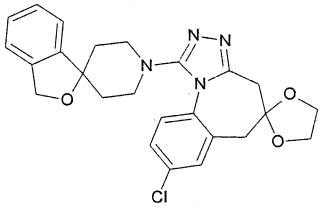
(5_S_)-8-clo-_N_-xyclopentyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4_H_-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và xyclopentanon theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24, $[\alpha]_D^{20}$= -19° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 478,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 155

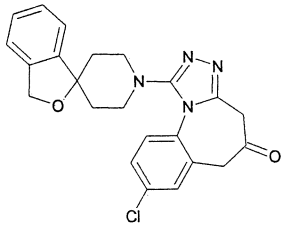
8'-clo-1'-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1'-bromo-8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Chất trung gian 96) và 3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin] (Combi-Blocks) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 94. MS (ESI) m/z 465,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 156

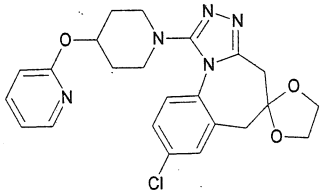
8-clo-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8'-clo-1'-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Ví dụ 155) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 48. MS (ESI) m/z 421,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 157

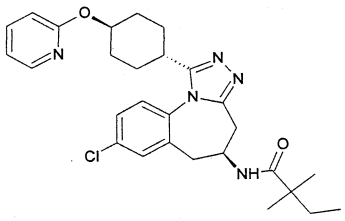
8'-clo-1'-[4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1'-bromo-8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Chất trung gian 96) và 2-(piperidin-4-yloxy)pyridin theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 94. MS (ESI) m/z 454,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 158

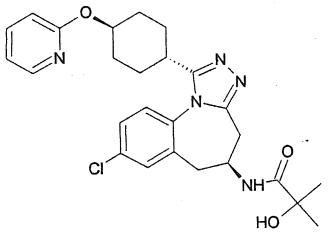
***N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2,2-dimetylbutanamit**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và axit 2,2-dimetylbutyric theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= -16° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 508,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 159

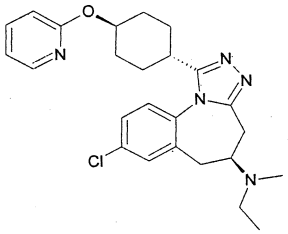
<u>*N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-hydroxy-2-metylpropanamit</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và axit 2-hydroxy-2-metylpropanoic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= -30° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 496,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 160

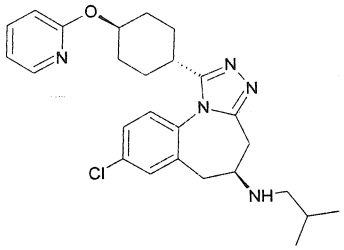
<u>(5*S*)-8-clo-*N*-etyl-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 78) và axetaldehyt theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24, $[\alpha]_D^{20}$= -37° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 452,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 161

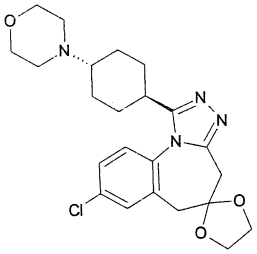
<u>(5*S*)-8-clo-*N*-(2-metylpropyl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và isobutyraldehyt theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24, $[\alpha]_D^{20}$= -22° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 466,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 162

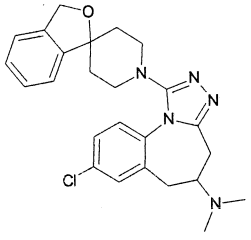
8'-clo-1'-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] hydroclorua



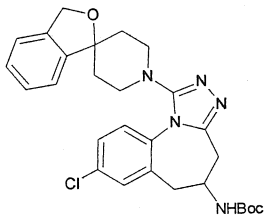
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và *trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexan carbohydrazit (Chất trung gian 81) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 47. MS (ESI) m/z 445,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 163

8-clo-*N*,*N*-dimetyl-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

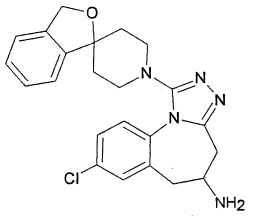


a) *tert*-butyl [8-clo-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl (1-bromo-8-clo-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl)carbamat (Chất trung gian 94) và 3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin] (Combi-Blocks) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 94. MS (ESI) m/z 522,4 $(M+H)^+$.

b) 8-clo-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



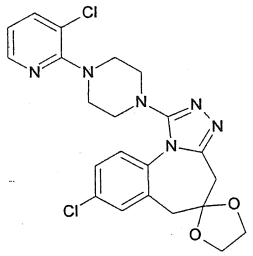
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl [8-clo-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat (bước a) của Ví dụ 163) theo phương pháp described Ví dụ 6 và nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

c) 8-clo-*N*,*N*-dimetyl-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (bước b) của Ví dụ 163) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 101. MS (ESI) m/z 450,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 164

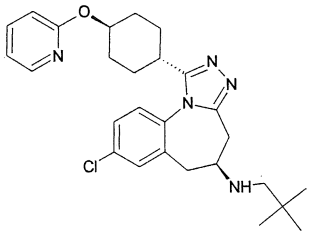
8'-clo-1'-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1'-bromo-8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Chất trung gian 96) và 1-(3-clopyridin-2-yl)piperazin theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 94. MS (ESI) m/z 473,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 165

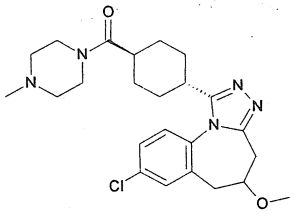
(5*S*)-8-clo-*N*-(2,2-dimetylpropyl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và trimetylaxetaldehyt theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24, $[\alpha]_D^{20}$= -19° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 522,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 166

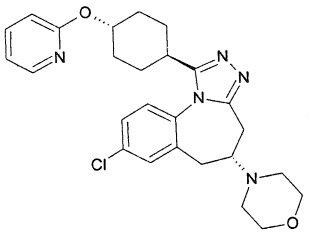
[*trans*-4-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexyl](4-metylpiperazin-1-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và *trans*-4-[(4-metylpiperazin-1-yl)carbonyl]xyclohexancarbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 107) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 458,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 167

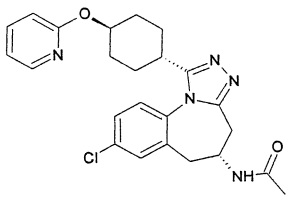
(5*R*)-8-clo-5-(morpholin-4-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và bis(2-iodoetyl)ether theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 117. MS (ESI) m/z 480,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 168

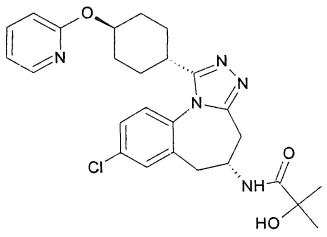
***N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}axetamit**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 9, $[\alpha]_D^{20}$= +29° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 452,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 169

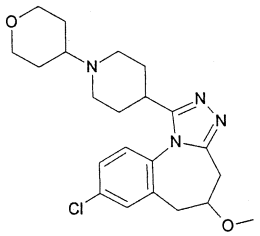
<u>*N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-hydroxy-2-metylpropanamit</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và axit 2-hydroxy-2-metylpropanoic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= +32° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 496,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 170

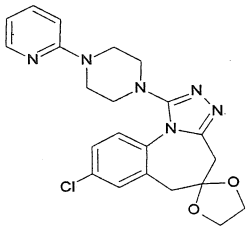
<u>8-clo-5-metoxy-1-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperidin-4-carbohydrazit (Chất trung gian 108) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 417,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 171

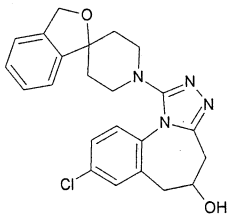
8'-clo-1'-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1'-bromo-8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Chất trung gian 96) và 1-(pyridin-2-yl)piperazin theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 94. MS (ESI) m/z 439,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 172

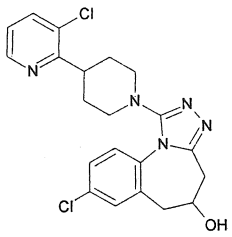
8-clo-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol



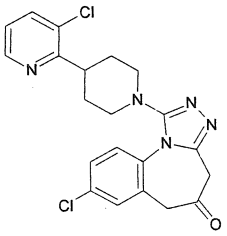
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on (Ví dụ 156) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 49. MS (ESI) m/z 423,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 173

8-clo-1-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol



a) 8-clo-1-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on



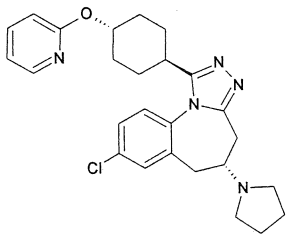
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8'-clo-1'-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Ví dụ 164) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 48. MS (ESI) m/z 429,0 $(M+H)^+$.

b) 8-clo-1-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on (bước a) của Ví dụ 173) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 49. MS (ESI) m/z 431,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 174

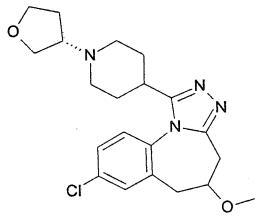
(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5-(pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và 1,4-dibromobutan theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 117. MS (ESI) m/z 464,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 175

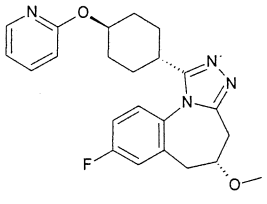
8-clo-5-metoxy-1-{1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-yl}-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và 1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 109) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 403,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 176

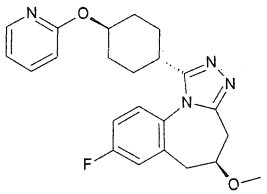
(5*R*)-8-flo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



và

Ví dụ 177

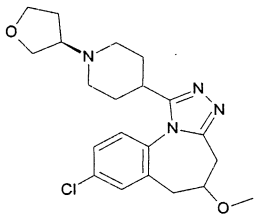
(5*S*)-8-flo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ raxemic 8-flo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin (Ví dụ 134) bằng phép HPLC điều chế bất đối (CHIRALPAK IG điều chế pha tĩnh 20µm; 5x30cm; F=50ml/phút; dung môi rửa giải: *tert*-butyl metyl ete : diclometan : etanol = 92:3:5; isocratic; t=25°C). Góc quay quang của hợp chất rửa giải thứ nhất (T_r 17,3 phút) là $[\alpha]_D^{20}$= -7° (c=0,1; metanol); và góc quay quang của hợp chất rửa giải thứ hai (T_r 21,7 phút) là $[\alpha]_D^{20}$ = +12° (c=0,1; metanol). Cấu hình tuyệt đối của hợp chất không được xác định.

Ví dụ 178

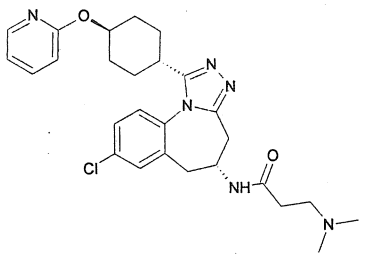
8-clo-5-metoxy-1-{1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-yl}-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và 1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 110) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 403,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 179

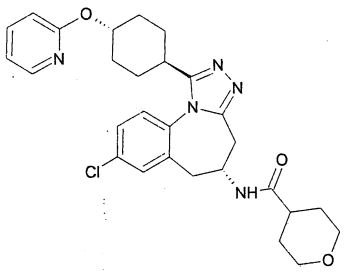
***N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-N^3,N^3-dimetyl-β-alaninamit**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và axit 3-(dimetylamino)propanoic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= +20° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 509,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 180

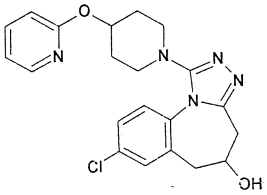
<u>*N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit</u>



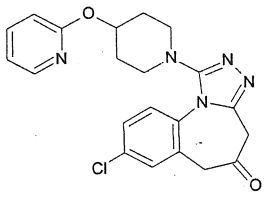
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và axit tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= +29° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 522,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 181

<u>8-clo-1-[4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol</u>



a) 8-clo-1-[4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on



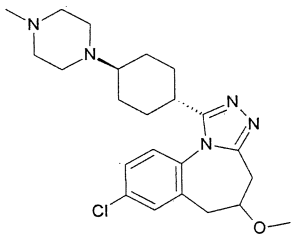
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8'-clo-1'-[4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Ví dụ 157) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 48 và nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

b) 8-clo-1-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on (bước a) của Ví dụ 181) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 49. MS (ESI) m/z 412,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 182

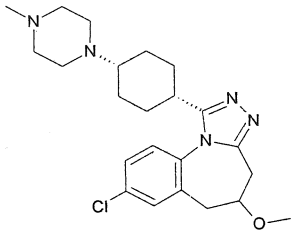
8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



và

Ví dụ 183

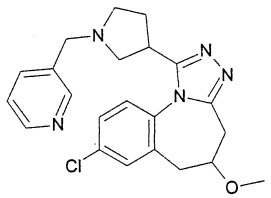
8-clo-5-metoxy-1-[*cis*-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và hỗn hợp gồm *cis*-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexancarbohydrazit (Chất trung gian 113) và *trans*-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexancarbohydrazit (Chất trung gian 114) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. Chất đồng phân cis– và trans được tách ra bằng phép HPLC điều chế (Lux Amylose với pha tĩnh 1,5µm; 150x21,2mm; F = 22ml/phút; dung môi rửa giải: A: nước+0,1% TFA, B: axetonitril+0,1% TFA, gradien: B% 10 → 90; t=40°C). Theo quang phổ ^{1}HNMR, phân đoạn đầu tiên (thời gian duy trì: 6,6 phút) là 8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin (Ví dụ 182), trong khi phân đoạn thứ hai (thời gian duy trì: 8,6 phút) là 8-clo-5-metoxy-1-[*cis*-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin (Ví dụ 183). MS (ESI) m/z 430,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 184

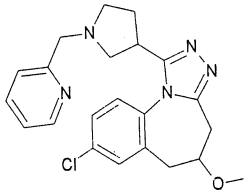
8-clo-5-metoxy-1-[1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và 1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 115) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 410,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 185

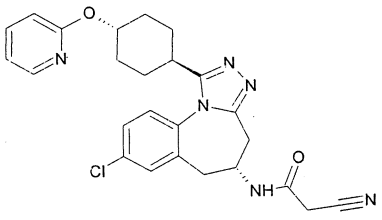
8-clo-5-metoxy-1-[1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và 1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 116) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 410,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 186

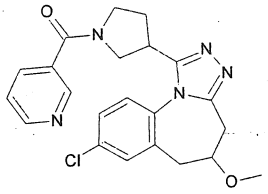
***N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-xyanoaxetamit**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và axit xyanoaxetic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= +32° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 477,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 187

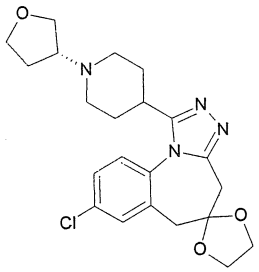
[3-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)pyrolidin-1-yl](pyridin-3-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và 1-(pyridin-3-ylcarbonyl)pyrolidin-3-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 117) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 424,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 188

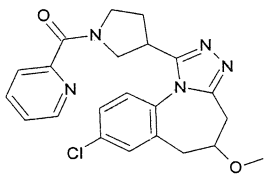
8'-clo-1'-{1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-yl}-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và 1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 110) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 431,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 189

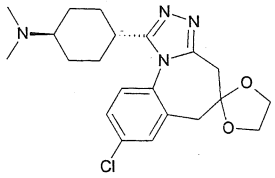
[3-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)pyrolidin-1-yl](pyridin-2-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và 1-(pyridin-2-ylcarbonyl)pyrolidin-3-carbohydrazit (Bước d) Chất trung gian 118) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 424,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 190

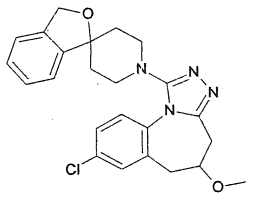
***trans*-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-*N*,*N*-dimetylxyclohexanamin**



Trong môi trường argon, 117mg (0,788mmol) trimetyloxoni tetrafloborat được thêm vào hỗn hợp gồm 100mg (0,69mmol) 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53), 10ml diclometan và 218mg (1,58mmol) K_2CO_3. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, tiếp đó được lọc. Dịch lọc được cô và phần cặn được hòa tan trong 20ml axetonitril. 39µl (0,51mmol) axit trifloaxetic và 87,6mg (0,47mmol) *trans*-4-(dimetylamino)xyclohexancarbohydrazit (Chất trung gian 80) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 3 giờ. Sau khi cô, phần cặn được hòa tan trong diclometan và được rửa bằng dung dịch HCl 5%. Pha hữu cơ được gạn ra. Độ pH của pha nước trong axit được điều chỉnh đến 8 bằng cách thêm dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh sử dụng dung dịch diclometan:metanol:amoni hydroxit = 180:10:1 làm dung môi rửa giải để thu được 56mg (35%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 403,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 191

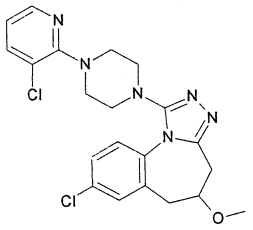
8-clo-5-metoxy-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 172) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 50. MS (ESI) m/z 437,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 192

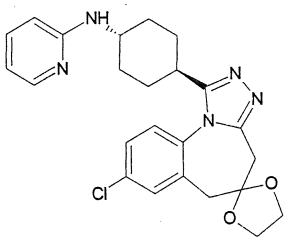
8-clo-1-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 173) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 50. MS (ESI) m/z 445,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 193

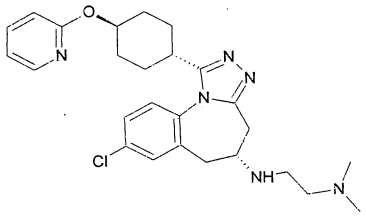
***N*-[*trans*-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)xyclohexyl]pyridin-2-amin**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và *trans*-4-(pyridin-2-ylamino)xyclohexan-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 135) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 190. MS (ESI) m/z 452,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 194

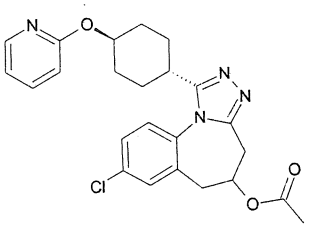
<u>*N*'-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-*N*,*N*-dimetyletan-1,2-diamin</u>



Hỗn hợp gồm 100mg (0,24mmol) (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8), 15ml etanol, 14µl (0,24mmol) axit axetic, 30mg (0,24mmol) 2-(dimetylamino)axetaldehyt hydroclorua và 46mg (0,73mmol) natri xyanoborohydrua được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, tiếp đó được cô. Phần cặn được hòa tan trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh sử dụng dung dịch diclometan:metanol:amoni hydroxit = 95:5:0,1 làm dung môi rửa giải để thu được 39mg (33%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 481,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 195

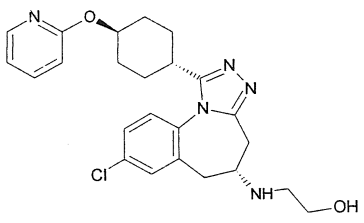
<u>8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl axetat</u>



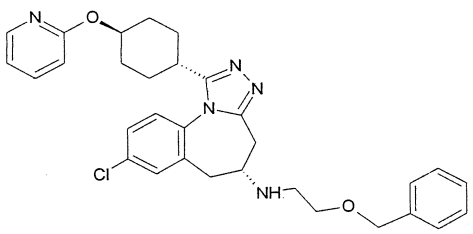
Hỗn hợp gồm 100mg (0,24mmol) 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 55), 10ml diclometan, 23µl (0,24mmol) anhydrit axetic và 34µl (0,24mmol) TEA được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, tiếp đó 23µl (0,24mmol) anhydrit axetic và 34µl (0,24mmol) TEA được thêm vào và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ nữa. Tiếp đó, 23µl (0,24mmol) anhydrit axetic và 34µl (0,24mmol) TEA được thêm vào và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh sử dụng dung dịch diclometan:metanol:amoni hydroxit = 9:1:0,1 làm dung môi rửa giải để thu được 47mg (43%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 453,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 196

2-({(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)etanol



a) (5*R*)-*N*-[2-(benzyloxy)etyl]-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



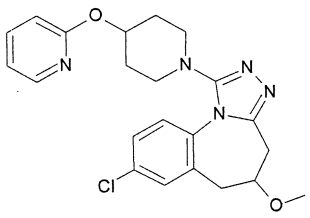
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và benzyloxyaxetaldehyt theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 194. MS (ESI) m/z 544,3 $(M+H)^+$.

b) 2-({(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)etanol

Hỗn hợp gồm 144mg (0,26mmol) (5*R*)-*N*-[2-(benzyloxy)etyl]-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (bước a) của Ví dụ 196) và 30ml dung dịch HCl 6N được hồi lưu trong 1 giờ, tiếp đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 7 bằng cách thêm dung dịch Na_2CO_3 bão hòa. Hỗn hợp vừa thu được được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Phần cặn được kết tinh bằng cloroform để thu được 53mg (44%) hợp chất nêu ở đề mục này. Nước cái được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan:metanol = 95:5 làm dung môi rửa giải để thu được 59mg (49%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 454,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 197

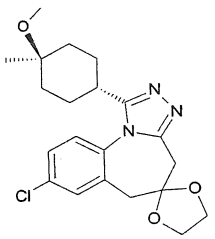
8-clo-5-metoxy-1-[4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 181) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 50. MS (ESI) m/z 426,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 198

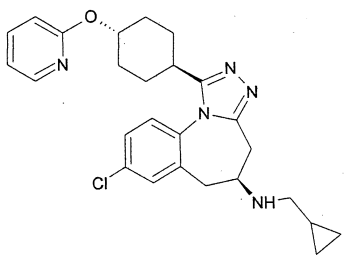
8'-clo-1'-(*trans*-4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Trong môi trường argon, 3µl (0,04mmol) axit trifloaxetic và 70mg (0,47mmol) trimetyloxoni tetrafloborat được thêm vào hỗn hợp gồm 100mg (0,39mmol) 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và 10ml diclometan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, tiếp đó 147mg (0,79mmol) hỗn hợp với tỷ lệ 21:79 của *cis*-4-metoxy-4-metylxyclohexancarbohydrazit và *trans*-4-metoxy-4-metylxyclohexancarbohydrazit (Chất trung gian 119) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 8 giờ. Sau khi cô, phần cặn được hòa tan trong 20ml 1,4-dioxan và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 6 giờ, tiếp đó được cô. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh sử dụng dung dịch diclometan:metanol:amoni hydroxit = 180:10:1 làm dung môi rửa giải để thu được 82mg (52%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 404,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 199

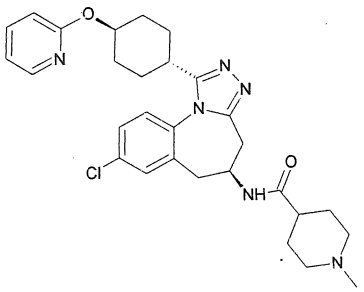
(5*S*)-8-clo-*N*-(xyclopropylmetyl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và xyclopropancarboxaldehyt theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24, $[\alpha]_D^{20}$= -28° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 464,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 200

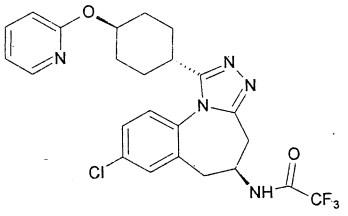
<u>*N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-1-metylpiperidin-4-carboxamit</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và axit 1-metylpiperidin 4-carboxylic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= -31° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 535,5 $(M+H)^+$.

Ví dụ 201

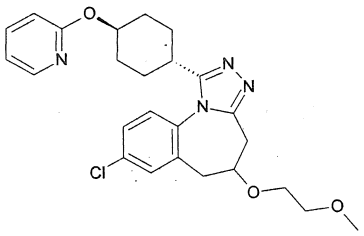
<u>*N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2,2,2-trifloaxetamit</u>



Hỗn hợp gồm 82mg (0,2mmol) (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7), 5ml diclometan, 73µl (0,4mmol) DIPEA và 55µl (0,4mmol) trifloanhydrit axetic được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, tiếp đó 73µl (0,4mmol) DIPEA và 55µl (0,4mmol) trifloanhydrit axetic được thêm vào và việc khuấy được tiếp tục trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để thu được 100mg (99%) hợp chất nêu ở đề mục này. $[\alpha]_D^{20}$= -13° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 506,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 202

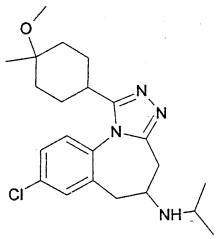
8-clo-5-(2-metoxyetoxy)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



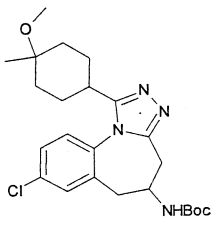
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 55) và 2-bromoetyl metyl ete theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 50. MS (ESI) m/z 469,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ 203

8-clo-1-(4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



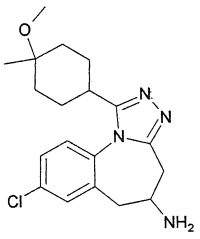
a) *tert*-butyl [8-clo-1-(4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl (7-clo-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 4) và hỗn hợp với

tỷ lệ 21:79 của *cis*-4-metoxy-4-metylxyclohexancarbohydrazit và *trans*-4-metoxy-4-metylxyclohexancarbohydrazit (Chất trung gian 119) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1. MS (ESI) m/z 461,4 $(M+H)^+$.

b) 8-clo-1-(4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



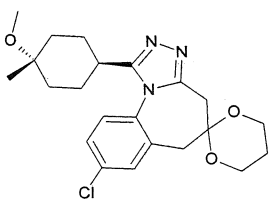
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl [8-clo-1-(4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat (bước a) của Ví dụ 203) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2 và nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

c) 8-clo-1-(4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-(4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (bước b) của Ví dụ 203) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24, nó là hỗn hợp với tỷ lệ 8:92 của các chất đồng phân cis- và trans. MS (ESI) m/z 403,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 204

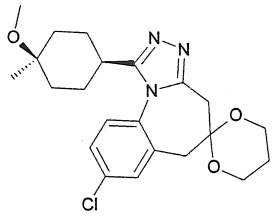
8'-clo-1'-(*trans*-4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



và

Ví dụ 205

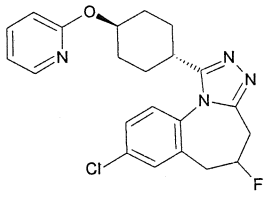
8'-clo-1'-(*cis*-4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 98) và hỗn hợp với tỷ lệ 21:79 của *cis*-4-metoxy-4-metylxyclohexancarbohydrazit và *trans*-4-metoxy-4-metylxyclohexancarbohydrazit (Chất trung gian 119) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 198. Các chất đồng phân cis- và trans được tách ra bằng phép sắc ký cột nhanh sử dụng dung dịch diclometan:metanol:amoni hydroxit = 180:10:1 làm dung môi rửa giải. Theo quang phổ ^{1}HNMR, phân đoạn đầu tiên là 8'-clo-1'-(*trans*-4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Ví dụ 204), trong khi phân đoạn thứ hai là 8'-clo-1'-(*cis*-4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Ví dụ 205). MS (ESI) m/z 418,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 206

8-clo-5-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin

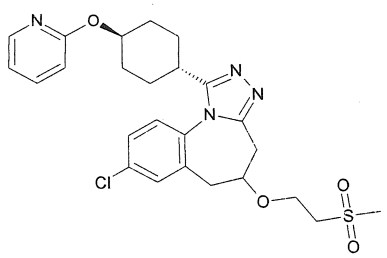


Trong môi trường argon, dung dịch được khuấy chứa 170mg (0,41mmol) 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 55) trong 10ml diclometan được làm lạnh đến -78°C và

dung dịch chứa 147mg (0,91mmol) (dietylamino)lưu huỳnh triflorua trong 5ml diclometan được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, tiếp đó được pha loãng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, các pha được tách riêng và nước phase được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh pha ngược sử dụng axetonitril và 0,1% TFA chứa nước = 35:65 làm dung môi rửa giải để thu được 15mg (9%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 413,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 207

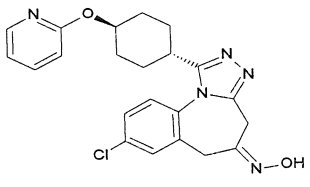
8-clo-5-[2-(metylsulfonyl)etoxy]-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 55) và 1-bromo-2-(metylsulfonyl)etan theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 50. MS (ESI) m/z 517,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 208

8-clo-*N*-hydroxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-imin

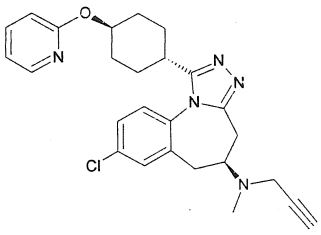


Hỗn hợp gồm 100mg (0,245mmol) 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on (Ví dụ 54), 5ml

pyridin, 5ml metanol và 17mg (0,245mmol) hydroxylamin hydroclorua được hồi lưu trong 3 giờ, tiếp đó được cô. Phần cặn được hòa tan trong diclometan, được rửa bằng dung dịch axit xitric 5% và nước, pha hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh sử dụng dung dịch diclometan:metanol:amoni hydroxit = 180:10:1 làm dung môi rửa giải để thu được 34mg (33%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 424,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 209

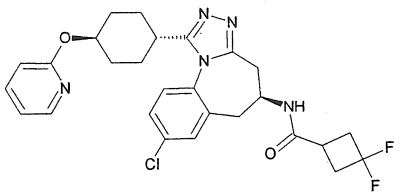
(5*S*)-8-clo-*N*-metyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hỗn hợp gồm 43mg (0,1mmol) (5*S*)-8-clo-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 78), 5ml axeton, 20µl (0,13mmol) dung dịch propargyl bromua 80% trong toluen và 42mg (0,13mmol) xesi cacbonat được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, tiếp đó, 20µl (0,13mmol) dung dịch propargyl bromua 80% trong toluen và 42mg (0,13mmol) xesi cacbonat được thêm vào và việc khuấy được tiếp tục trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dịch lọc được cô và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol = 9:1 làm dung môi rửa giải để thu được 30mg (64%) hợp chất nêu ở đề mục này. $[\alpha]_D^{20}$= -22° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 462,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 210

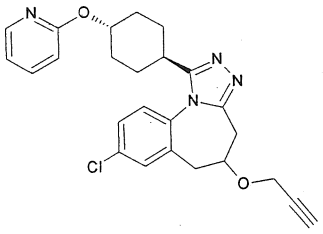
***N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-3,3-difloxyclobutancarboxamit**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và 3,3-difloaxit xyclobutancarboxylic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= -37° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 528,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 211

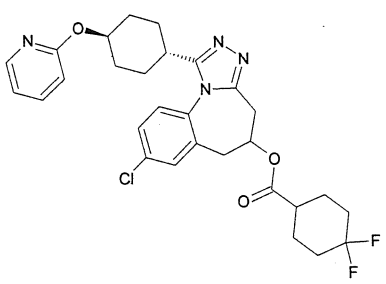
8-clo-5-(prop-2-yn-1-yloxy)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 55) và dung dịch propargyl bromua 80% trong toluen theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 50. MS (ESI) m/z 449,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 212

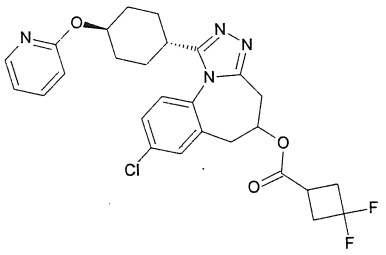
8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl 4,4-difloxyclohexancarboxylat



Trong môi trường argon, hỗn hợp gồm 80mg (0,19mmol) 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 55), 15ml diclometan, 35mg (0,21mmol) axit 4,4-difloxyclohexancarboxylic, 44mg (0,21mmol) *N*,*N*'-dixyclohexylcarbodiimide và 2,4mg (0,02mmol) 4-(dimetylamino)pyridin được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, dung dịch $NaHCO_3$ 10% và diclometan. Các pha được tách riêng, pha hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan:metanol= 95:5 làm dung môi rửa giải để thu được 66mg (61%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 557,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 213

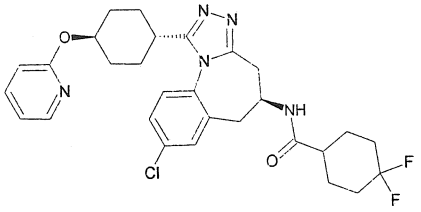
8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl 3,3-difloxyclobutancarboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 55) và axit 3,3-difloxyclobutan carboxylic theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 212. MS (ESI) m/z 529,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 214

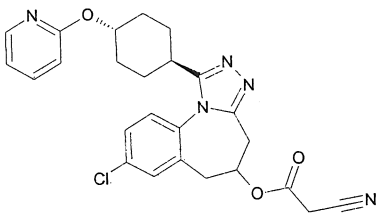
***N*-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-4,4-difloxyclohexancarboxamit**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và axit 4,4-difloxyclohexancarboxylic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= -34° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 556,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 215

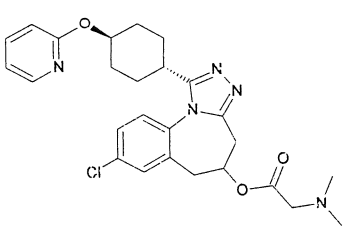
8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl xyanoaxetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 55) và axit xyanoaxetic theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 212. MS (ESI) m/z 478,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 216

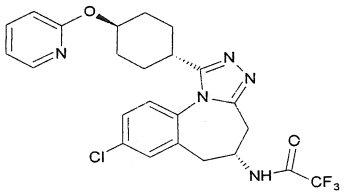
8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl *N*,*N*-dimetylglyxinate



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (Ví dụ 55) và *N*,*N*-dimetylglyxin theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 212. MS (ESI) m/z 496,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 217

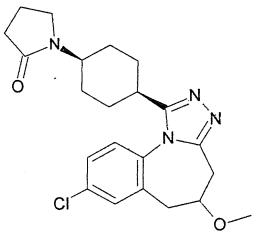
<u>*N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2,2,2-trifloaxetamit</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 201, $[\alpha]_D^{20}$= +21° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 506,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 218

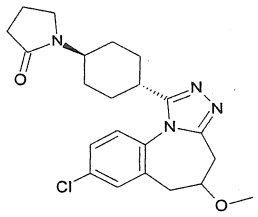
<u>1-[*cis*-4-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexyl]pyrolidin-2-on</u>



và

Ví dụ 219

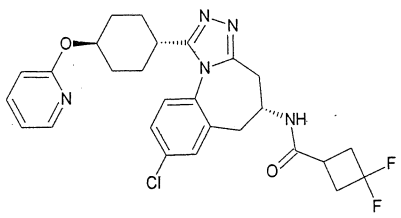
<u>1-[*trans*-4-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexyl]pyrolidin-2-on</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và 4-(2-oxopyrolidin-1-yl)xyclohexancarbohydrazit (Chất trung gian 120) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. Chất đồng phân cis– và trans được tách ra bằng phép HPLC điều chế (Kinetex EVO C18 với pha tĩnh 5µm; 150x21,2 mm; F = 20ml/phút; dung môi rửa giải: A: nước+0,1% TFA, B: axetonitril+0,1% TFA, gradien: B% 0,6 → 35; t=40°C) Theo quang phổ ^{1}HNMR, phân đoạn đầu tiên (thời gian duy trì: 18,5 phút) là 1-[*cis*-4-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexyl]pyrolidin-2-on (Ví dụ 218), trong khi phân đoạn thứ hai (thời gian duy trì: 19,2 phút) là 1-[*trans*-4-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexyl]pyrolidin-2-on (Ví dụ 219). MS (ESI) m/z 415,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 220

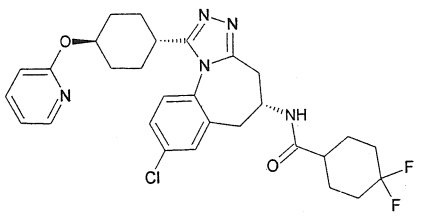
<u>*N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-3,3-difloxyclobutancarboxamit</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và 3,3-difloaxit xyclobutancarboxylic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= +48° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 528,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 221

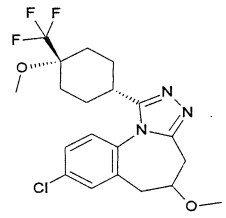
N-{(5R)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-4,4-difloxyclohexancarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và axit 4,4-difloxyclohexancarboxylic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= +38° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 556,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 222

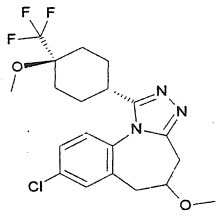
8-clo-5-metoxy-1-[*cis*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và *cis*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexancarbohydrazit (Chất trung gian 123) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 430,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 223

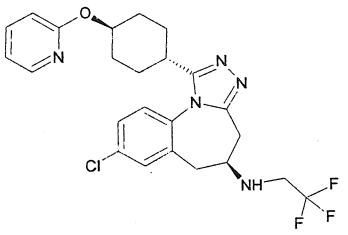
8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và *trans*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexancarbohydrazit (Chất trung gian 124) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 430,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 224

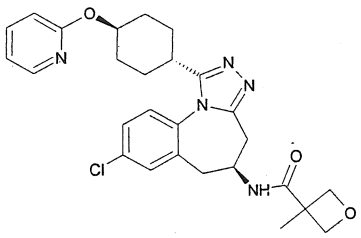
(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-*N*-(2,2,2-trifloetyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hỗn hợp gồm 82mg (0,2mmol) (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7), 10ml diclometan, 190µl (1,32mmol) 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat và 230µl (1,32mmol) DIPEA được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, tiếp đó 190µl (1,32mmol) 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat và 230µl (1,32mmol) DIPEA được thêm vào và việc khuấy được tiếp tục ở 40°C trong 90 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và nước được thêm vào phần cặn. Chất rắn kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước và được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng diclometan:metanol = 9:1 làm dung môi rửa giải để thu được 8mg (8%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z 492,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 225

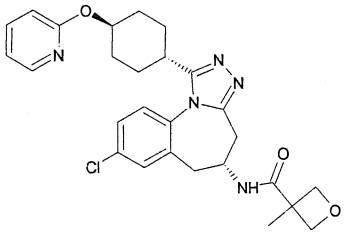
_N_-{(5_S_)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4_H_-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-3-metyloxetan-3-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 7) và axit 3-metyloxetan-3-carboxylic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= -28° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 508,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 226

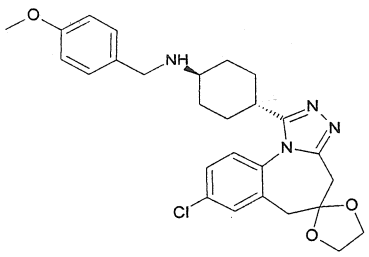
_N_-{(5_R_)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4_H_-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-3-metyloxetan-3-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và axit 3-metyloxetan-3-carboxylic theo phương pháp được mô tả trong Bước a) Ví dụ 10, $[\alpha]_D^{20}$= +26° (c=0,1; metanol); MS (ESI) m/z 508,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 227

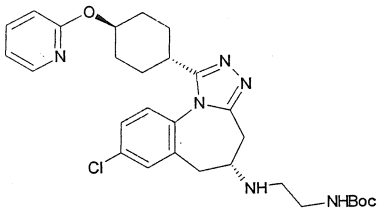
***trans*-4-(8'-clo-4'_H_,6'_H_-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-_N_-(4-metoxybenzyl)xyclohexanamin**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và *trans*-4-[(4-metoxybenzyl)amino]-xyclohexancarbohydrazit (Chất trung gian 125) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 495,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 228

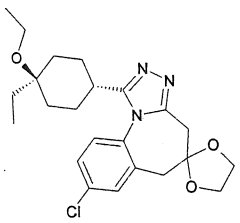
<u>*tert*-butyl [2-({(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)etyl]carbamat</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (Ví dụ 8) và *tert*-butyl (2-oxoetyl)carbamat theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 190. MS (ESI) m/z 432,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 229

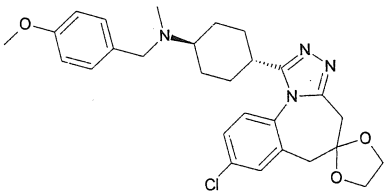
<u>8'-clo-1'-(*trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]</u>



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và *trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexan-carbohydrazit (Bước c) Chất trung gian 126) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 190. MS (ESI) m/z 432,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 230

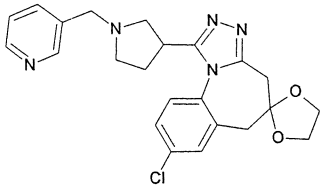
***trans*-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-*N*-metylxyclohexanamin**



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *trans*-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-xyclohexanamin (Ví dụ 227) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 101. MS (ESI) m/z 509,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 231

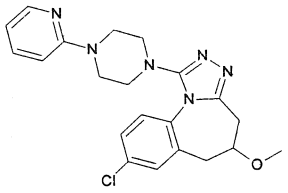
8'-clo-1'-[1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



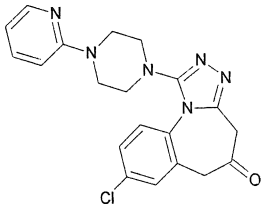
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và 1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 115) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 438,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 232

8-clo-5-metoxy-1-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin

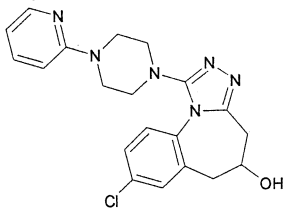


a) 8-clo-1-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8'-clo-1'-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] (Ví dụ 171) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 48. MS (ESI) m/z 395,1 $(M+H)^+$.

b) 8-clo-1-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol



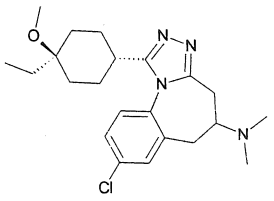
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on (bước a) của Ví dụ 232) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 49. MS (ESI) m/z 397,2 $(M+H)^+$.

c) 8-clo-5-metoxy-1-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin

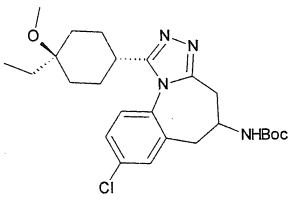
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol (bước b) của Ví dụ 232) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 50. MS (ESI) m/z 411,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 233

8-clo-1-(*trans*-4-etyl-4-metoxyxyclohexyl)-*N*,*N*-dimetyl-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

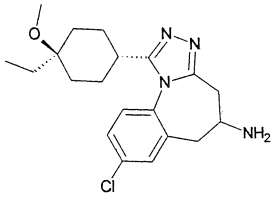


a) *tert*-butyl [8-clo-1-(*trans*-4-etyl-4-metoxyxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl (7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 5) và 4-etyl-4-metoxyxyclohexan-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 127) theo phương pháp được mô tả trong Phương pháp B của Ví dụ 5. MS (ESI) m/z 475,3 $(M+H)^+$.

b) 8-clo-1-(*trans*-4-etyl-4-metoxyxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



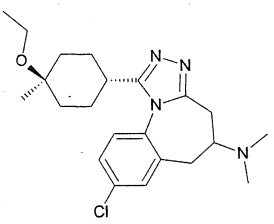
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl [8-clo-1-(*trans*-4-etyl-4-metoxyxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat (bước a) của Ví dụ 233) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2. MS (ESI) m/z 375,1 $(M+H)^+$.

c) 8-clo-1-(*trans*-4-etyl-4-metoxyxyclohexyl)-*N*,*N*-dimetyl-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

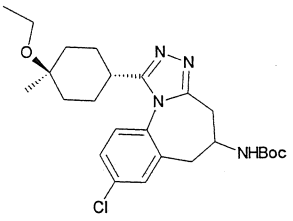
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-(*trans*-4-etyl-4-metoxyxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (bước b) của Ví dụ 233) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 101. MS (ESI) m/z 403,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 234

8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-metylxyclohexyl)-*N*,*N*-dimetyl-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

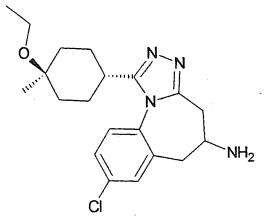


a) *tert*-butyl [8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-metylxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl (7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 5) và *trans*-4-etoxy-4-metylxyclohexan-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 128) theo phương pháp được mô tả trong Phương pháp B của Ví dụ 5. MS (ESI) m/z 475,3 $(M+H)^+$.

b) 8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-metylxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



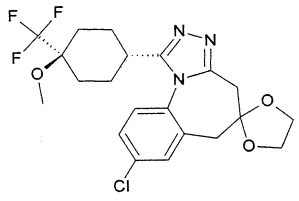
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl [8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-metylxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat (bước a) của Ví dụ 234) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2. MS (ESI) m/z 375,2 $(M+H)^+$.

c) 8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-metylxyclohexyl)-*N*,*N*-dimetyl-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-metylxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (bước b) của Ví dụ 234) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 101. MS (ESI) m/z 403,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 235

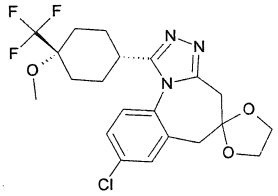
8'-clo-1'-[*trans*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và *trans*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexancarbohydrazit (Chất trung gian 124) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 458,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 236

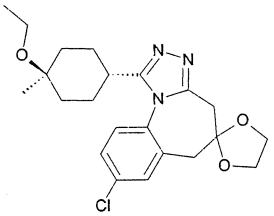
8'-clo-1'-[*cis*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và *cis*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexancarbohydrazit (Chất trung gian 123) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 458,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 237

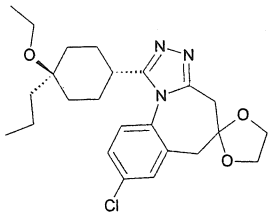
8'-clo-1'-(*trans*-4-etoxy-4-metylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và *trans*-4-etoxy-4-metylxyclohexan-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 128) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 190. MS (ESI) m/z 418,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 238

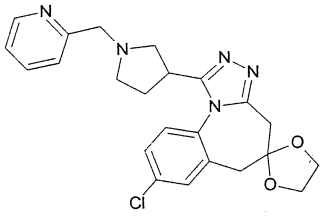
8'-clo-1'-(*trans*-4-etoxy-4-propylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và 4-etoxy-4-propyl-xyclohexancarbohydrazit (Bước d) Chất trung gian 129) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 190. MS (ESI) m/z 446,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 239

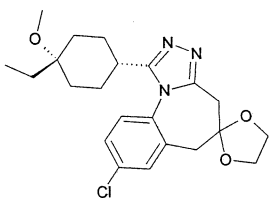
8'-clo-1'-[1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và 1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 116) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 190. MS (ESI) m/z 438,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 240

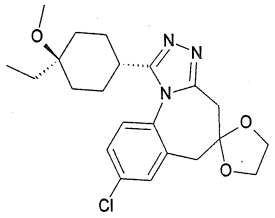
8'-clo-1'-(*cis*-4-etyl-4-metoxyxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



và

Ví dụ 241

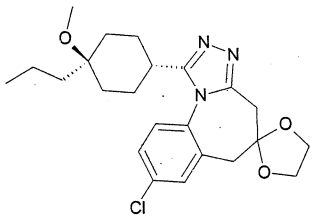
8'-clo-1'-(*trans*-4-etyl-4-metoxyxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và 4-etyl-4-metoxyxyclohexan-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 127) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 190. Chất đồng phân cis và trans được tách ra bằng phép sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan:metanol = 9:1 làm dung môi rửa giải. MS (ESI) m/z 418,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 242

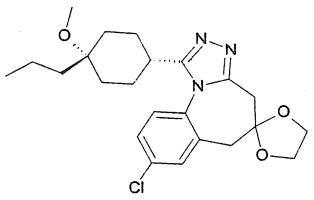
8'-clo-1'-(*trans*-4-metoxy-4-propylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



và

Ví dụ 243

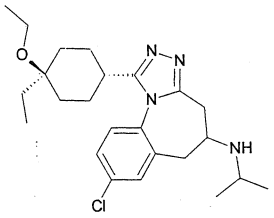
8'-clo-1'-(*cis*-4-metoxy-4-propylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



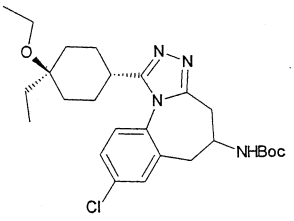
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và 4-metoxy-4-propyl-xyclohexancarbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 130) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 190. Chất đồng phân cis và trans được tách ra bằng phép sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan:metanol = 95:5 làm dung môi rửa giải. MS (ESI) m/z 432,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 244

8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexyl)-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

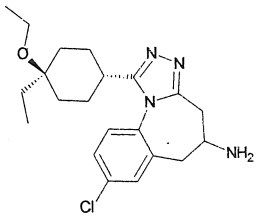


a) *tert*-butyl [8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl (7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)carbamat (Chất trung gian 5) và *trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexan-carbohydrazit (Bước c) Chất trung gian 126) theo phương pháp được mô tả trong Phương pháp B của Ví dụ 5. MS (ESI) m/z 489,3 $(M+H)^+$.

b) 8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



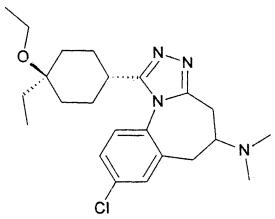
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *tert*-butyl [8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat (bước a) của Ví dụ 244) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2. MS (ESI) m/z 389,3 $(M+H)^+$.

c) 8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexyl)-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (bước b) của Ví dụ 244) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24. MS (ESI) m/z 431,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 245

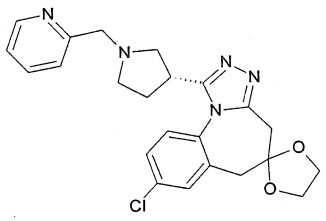
8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexyl)-*N*,*N*-dimetyl-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin (bước b) của Ví dụ 244) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 101. MS (ESI) m/z 417,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 246

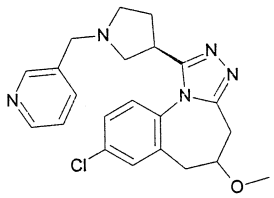
8'-clo-1'-[(3*R*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và (3*R*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 131) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 190. MS (ESI) m/z 438,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 247

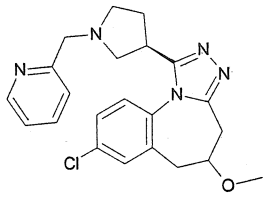
8-clo-5-metoxy-1-[(3*R*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và (3*R*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 133) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 410,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 248

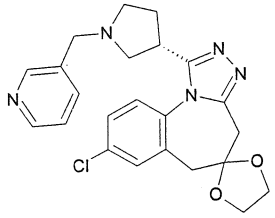
8-clo-5-metoxy-1-[(3*R*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và (3*R*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 131) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 410,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 249

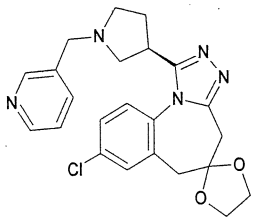
8'-clo-1'-[(3*S*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và (3*S*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 134) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 190. MS (ESI) m/z 438,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 250

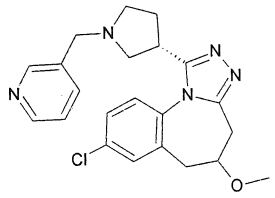
8'-clo-1'-[(3*R*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và (3*R*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 133) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 190. MS (ESI) m/z 438,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 251

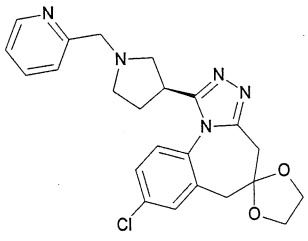
8-clo-5-metoxy-1-[(3*S*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và (3*S*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 134) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 410,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 252

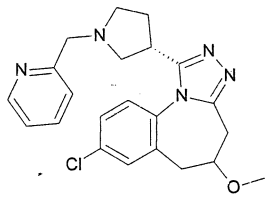
8'-clo-1'-[(3*S*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on (Chất trung gian 53) và (3*S*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 132) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 190. MS (ESI) m/z 438,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 253

8-clo-5-metoxy-1-[(3*S*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (Bước d) Chất trung gian 103) và (3*S*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carbohydrazit (Bước b) Chất trung gian 132) theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 108. MS (ESI) m/z 410,1 $(M+H)^+$.

Các ví dụ về chế phẩm sau đây minh họa cho dược phẩm tiêu biểu của sáng chế. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các chế phẩm dược phẩm này.

A) Dạng liều rắn dùng qua đường miệng

I. Viên nén

Hoạt chất	0,01 – 90%
Chất độn	1 – 99,9%
Chất gắn kết	0 – 20%
Chất gây rã	0 – 20%
Chất làm trơn	0 – 10%
Các tá dược cụ thể khác	0 – 50%

II. Màng có thể phân rã trong miệng

Hoạt chất	0,01 – 90%
Tác nhân tạo màng	1 – 99,9%
Chất dẻo hóa	0 – 40%
Các tá dược cụ thể khác	0 – 50%

B) Dạng liều lỏng dùng qua đường miệng

III. Hỗn dịch dùng qua đường miệng

Hoạt chất	0,01 – 50%
Chất mang lỏng	10 – 99,9%
Tác nhân tạo ẩm	0 – 50%
Chất tạo đặc	0 – 50%
Tác nhân tạo đệm	lượng vừa đủ
Tác nhân thẩm thấu	0 – 50%
Preservatives	lượng vừa đủ

IV. Xi-rô

Hoạt chất	0,01 – 50%
Dung môi	10 – 99,9%
Thành phần đường	1 – 20%
Tác nhân điều vị	0 – 10%

C) Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa

V. Dịch tiêm trong tĩnh mạch

Hoạt chất	0,01 – 50%
Dung môi	10 – 99,9%
Đồng dung môi	0 – 99,9%
Tác nhân thẩm thấu	0 – 50%
Tác nhân tạo đệm	lượng vừa đủ

D) Các dạng liều khác

VI. Suppositories

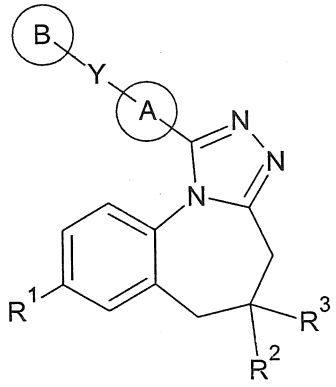
Hoạt chất	0,01 – 50%
Nền viên đạn	1 – 99,9%
Tác nhân hoạt hóa bề mặt	0 – 20%
Chất làm trơn	0 – 20%
Chất bảo quản	lượng vừa đủ

VII. Thuốc nhỏ mắt

Hoạt chất	0,01 – 50%
Nước	0 – 99,9%
Dung môi	0 – 99,9%
Tác nhân thẩm thấu	0 – 20%
Chất làm tăng độ nhớt	0 – 20%
Tác nhân tạo đệm	lượng vừa đủ
Chất bảo quản	lượng vừa đủ

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức chung (I)



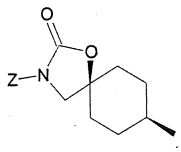
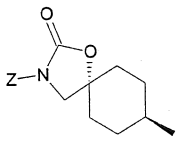
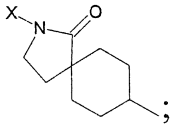
trong đó:

vòng A là nhóm xycloalkyl hoặc heteroxyclyl; và

trong B-Y, Y là -O-, -C(O)-, -CH_2-, -NH-, -C_{1-4}alkyl-N(R^{18})- hoặc một liên kết và vòng B là nhóm heteroaryl, aryl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

B-Y- kết hợp nhau là-N(C_{1-4}alkyl)$_2$, C(O)OC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng halogen, nhóm C_{1-4}alkoxy hoặc halogen;

hoặc B-Y-A- cùng nhau là 3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin-1'-yl]; hoặc

nhóm  ; hoặc nhóm  ; hoặc nhóm  ;

R^1 là hydro, halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, CF_3 hoặc CN;

R^2 là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

R^3 là nhóm NR^4R^5, OR^6 hoặc halogen;

hoặc R^2 và R^3 cùng nhau là nhóm -O-(CH_2)$_m$-O-, oxo hoặc =N-OH;

R^4 và R^5 độc lập là hydro; C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng OH, halogen, xycloalkyl, nhóm aryl hoặc NR^8R^9 tùy ý được thế; nhóm Cy^1; $C(O)R^7$; $-S(O_2)R^{10}$ hoặc C_{2-4}alkynyl;

hoặc R^4 và R^5 cùng nhau cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng;

R^6 là hydro; C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng OH, halogen, nhóm Cy^2, C_{1-4}alkoxy, $-S(O)_2-C_{1-4}$alkyl hoặc $NR^{11}R^{12}$; $C(O)R^{13}$; nhóm $Si(CH_3)_2$-*t*-butyl hoặc C_{2-4}alkynyl;

R^7 là C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, CN, halogen, Cy^3 hoặc $NR^{11}R^{12}$; nhóm C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkenyl, Cy^3 hoặc $N(C_{1-4}alkyl)_2$;

R^8 và R^9 độc lập là nhóm hydro, C_{1-4}alkyl hoặc $C(O)OR^{21}$;

R^{10} là nhóm C_{1-4}alkyl, OH hoặc $NR^{14}R^{15}$;

R^{11} và R^{12} độc lập là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

hoặc R^{11} và R^{12} cùng nhau cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng tùy ý được thế;

R^{13} là nhóm C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng nhóm CN hoặc $NR^{19}R^{20}$; nhóm Cy^3 hoặc $NR^{16}R^{17}$;

R^{14} và R^{15} độc lập là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

R^{16} và R^{17} độc lập là hydro, C_{1-4}alkyl, hoặc nhóm aryl tùy ý được thế;

hoặc R^{16} và R^{17} cùng nhau cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng;

R^{18} và R^{21} là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

R^{19} và R^{20} độc lập là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

Cy^1 là nhóm xycloalkyl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

Cy^2 là nhóm aryl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế;

Cy^3 là nhóm aryl, xycloalkyl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

X là nhóm C_{1-4}alkyl, aryl hoặc heteroaryl;

Z là nhóm C_{1-4}alkyl;

m là 2, 3, 4 hoặc 5

và/hoặc muối của nó và/hoặc isome dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó.

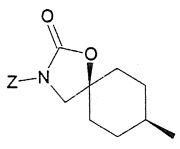
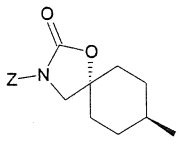
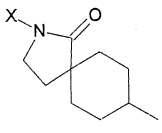
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là hydro, flo, clo, brom, metyl, metoxy, CF_3 hoặc CN.

3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó:

vòng A là nhóm carboxyclic bão hòa có từ 3 đến 6 cạnh hoặc dị vòng bão hòa có từ 4 đến 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử N;

vòng B là nhóm mono-heteroaryl có 6 hoặc 5 cạnh tùy ý được thế, vòng cacbon thơm có từ 6 đến 10 cạnh, hoặc dị vòng một vòng, hai vòng, được ngưng tụ và/hoặc nối cầu bão hòa có từ 4 đến 7 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N;

hoặc B-Y-A- cùng nhau là 3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin-1'-yl]; hoặc

nhóm  ; hoặc nhóm  ; hoặc nhóm  ; X là nhóm isopropyl;

Z là nhóm metyl.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó vòng A là nhóm vòng cacbon bão hòa có từ 4 đến 6 cạnh hoặc dị vòng bão hòa có từ 4 đến 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử N được gắn qua vòng nitơ với Y hoặc với vòng triazol của nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó vòng A là xyclohexyl, Y là -O-, vòng B là pyridin-2-yl và R^1 là clo.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

R^2 là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

R^3 là nhóm NR^4R^5;

R^4 và R^5 độc lập là hydro; C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng OH, halogen, xycloalkyl, aryl tùy ý được thế hoặc nhóm NR^8R^9; Cy^1; nhóm $C(O)R^7$; $-S(O_2)R^{10}$ hoặc C_{2-4}alkynyl;

hoặc R^4 và R^5 cùng nhau cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng;

R^7 là nhóm C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng OH, CN, halogen, Cy^3 hoặc nhóm $NR^{11}R^{12}$; nhóm C_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkenyl, Cy^3 hoặc $N(C_{1-4}alkyl)_2$;

R^8 và R^9 độc lập là hydro, C_{1-4}alkyl hoặc $C(O)OR^{21}$ nhóm;

R^{10} là nhóm C_{1-4}alkyl, OH hoặc nhóm $NR^{14}R^{15}$;

R^{11} và R^{12} độc lập là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

hoặc R^{11} và R^{12} cùng nhau cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng tùy ý được thế;

R^{14} và R^{15} độc lập là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

R^{21} là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

Cy^1 là nhóm xycloalkyl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

Cy^3 là nhóm aryl, xycloalkyl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R^2 là hydro, và

R^4 và R^5 độc lập là hydro, hoặc

nhóm C_{1-4}alkyl.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

R^2 là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

R^3 là nhóm OR^6;

R^6 là hydro; nhóm C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng OH, halogen, Cy^2, nhóm C_{1-4}alkoxy, $-S(O)_2-C_{1-4}$alkyl hoặc $NR^{11}R^{12}$; nhóm $C(O)R^{13}$, $Si(CH_3)_2$-*t*-butyl hoặc C_{2-4}alkynyl;

R^{11} và R^{12} độc lập là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

hoặc R^{11} và R^{12} cùng nhau cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng tùy ý được thế;

R^{13} là nhóm C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng CN hoặc nhóm $NR^{19}R^{20}$; Cy^3 hoặc nhóm $NR^{16}R^{17}$;

R^{16} và R^{17} độc lập là hydro, C_{1-4}alkyl hoặc aryl tùy ý được thế;

hoặc R^{16} và R^{17} cùng nhau cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng;

R^{19} và R^{20} độc lập là hydro hoặc nhóm C_{1-4}alkyl;

Cy^2 là nhóm aryl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế.

9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó R^2 là hydro, và

R^6 là hydro, hoặc

C_{1-4}alkyl.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 9, trong đó cấu hình tuyệt đối của cacbon ở vị trí 5 trong nhân 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin là (S) hoặc (*R*).

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^2 và R^3 cùng nhau là nhóm -O-$(CH_2)_m$-O-, oxo hoặc =N-OH, m là 2, 3, 4 hoặc 5.

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R^2 và R^3 cùng nhau là -O-$(CH_2)_m$-O- và m là 2.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó hợp chất này là được chọn từ nhóm bao gồm:

tert-butyl [8-clo-1-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl] carbamat,

8-clo-1-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

N-[8-clo-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]axetamit,

N-(8-clo-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl)-2-metylpropanamit,

tert-butyl {8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]benzazepin-5-yl}carbamat,

8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

N-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}axetamit,

N-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}glyxinamit,

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}glyxinamit,

N-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}glyxinamit,

(2*S*)-2-amino-*N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-phenylaxetamit,

(2*R*)-2-amino-*N*-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-phenylaxetamit,

N-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-hydroxyaxetamit,

3-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-1,1-dimetylurea,

N-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-N^2,N^2-dimetylglyxinamit,

N-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}metansulfonamit,

N-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-*N*-metylmetannsulfonamit,

N'-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-*N*,*N*-dimetylsulfamit,

8-clo-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-clo-*N*,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-clo-*N*-etyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-clo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

(5*S*)-8-clo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

(5*R*)-8-clo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-clo-*N*-xyclobutyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-clo-*N*-(oxetan-3-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-clo-*N*-(4,4-difluorxyclohexyl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin hydroclorua,

8-metoxy-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

tert-butyl {1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat,

1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin hydroclorua,

N,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

N-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-metyl-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin,

8-bromo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin,

8-bromo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin,

8-clo-1-(3,3-difloxyclobutyl)-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-clo-1-(4,4-difloxyclohexyl)-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-clo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-clo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-bromo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin,

8-bromo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(trifuorometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-5-amin,

1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8'-(triflometyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,

1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,

5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

5-(xyclopropylmetoxy)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-8-(triflometyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

5-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8'-clo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,

8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,

(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,

(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,

8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

5-(xyclopropylmetoxy)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

2-({8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}oxy)-*N*,*N*-dimetylethanamin,

8'-clo-1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8'-bromo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin],

1'-[t*rans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8-bromo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,

8-bromo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,

1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin]-8'-carbonitril,

(5*S*)-8-clo-*N*,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

(5*S*)-*N*-{8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}axetamit,

8'-clo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-ylmetyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

[*trans*-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)xyclohexyl](pyrolidin-1-yl)metanon,

8-clo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,

8-clo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,

(cis)-8-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-3-metyl-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-on,

8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

(*trans*)-8-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-3-metyl-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-on,

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-*N*-metylmetansulfonamit,

(5*S*)-8-clo-*N*-etyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

(5*S*)-8-clo-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8'-clo-1'-[1-(pyrimidin-2-yl)azetidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-4-flobenzamit,

8'-bromo-1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

5-(propan-2-ylamino)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-8-carbonitril trifloaxetat,

(5*S*)-8-clo-*N*-(4-flobenzyl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-8'-carbonitril,

[*trans*-4-(8'-bromo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin]-1'-yl)xyclohexyl](piperidin-1-yl)metanon,

metyl *trans*-4-(8-bromo-5-oxo-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexan carboxilat,

8-bromo-1-[*trans*-4-(piperidin-1-ylcarbonyl)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,

8'-clo-1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

1'-[*trans*-4-(piperidin-1-ylcarbonyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-8'-carbonitril,

8'-clo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8-bromo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,

[*trans*-4-(8-bromo-5-hydroxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexyl](piperidin-1-yl)metanon,

8-bromo-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,

1'-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

tert-butyl [1-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-8-clo-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl]carbamat,

8'-flo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

(5*S*)-8-clo-*N*-(4-flobenzyl)-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}prop-2-enamit,

(5*R*)-8-clo-*N*-etyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

(5*R*)-8-clo-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

(5*R*)-8-clo-*N*,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,

(5*S*)-8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

(5*R*)-8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-clo-5-(propan-2-yloxy)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8'-clo-1'-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxepan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,

[*trans*-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)xyclohexyl](morpholin-4-yl)metanon

5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,

8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,

tert-butyl {8-clo-1-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat,

8-clo-1-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-clo-1-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

(5*r*,8*r*)-8-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4.5]decan-1-on,

(5*r*,8*r*)-8-(8-clo-5-hydroxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4.5]decan-1-on,

(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5-(pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2,2-dimetylpropanamit,

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}xyclopropancarboxamit,

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-metylpropanamit,

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}xyclobutancarboxamit,

(5*S*)-8-clo-5-(morpholin-4-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

N-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2,2-dimetylpropanamit,

N-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-metylpropanamit,

N-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}xyclobutancarboxamit,

N-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}xyclopropancarboxamit,

(5*S*)-8-clo-5-(piperidin-1-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

(5*S*)-*N*-(butan-2-yl)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

(5*s*,8*s*)-8-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[4.5]decan-1-on,

8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-clo-5-etoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

(5*R*)-8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

(5*S*)-8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-flo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-clo-*N*-(propan-2-yl)-1-[1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

2-({8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}oxy)etanol,

(5*S*)-8-clo-*N*,*N*-dietyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-clo-*N*-metyl-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

tert-butyl {8-clo-1-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat,

tert-butyl 4-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)piperidin-1-carboxylat,

N-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-D-valinamit,

tert-butyl {1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat,

tert-butyl {8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}carbamat,

1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-flo-*N*-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-flo-*N*,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

N,*N*-dimetyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8'-flo-1'-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

N-(propan-2-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit,

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-metylbutanamit,

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-N^3,N^3-dimetyl-β-alaninamit,

(5*S*)-8-clo-*N*-xyclopentyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8'-clo-1'-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8-clo-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-on,

8'-clo-1'-[4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2,2-dimetylbutanamit,

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-hydroxy-2-metylpropanamit,

(5*S*)-8-clo-*N*-etyl-*N*-metyl-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

(5*S*)-8-clo-*N*-(2-metylpropyl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8'-clo-1'-[*trans*-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin] hydroclorua,

8-clo-*N*,*N*-dimetyl-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8'-clo-1'-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

(5*S*)-8-clo-*N*-(2,2-dimetylpropyl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

[*trans*-4-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexyl](4-metylpiperazin-1-yl)metanon,

(5*R*)-8-clo-5-(morpholin-4-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

N-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}axetamit,

N-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-hydroxy-2-metylpropanamit,

8-clo-5-metoxy-1-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8'-clo-1'-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8-clo-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,

8-clo-1-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperidin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,

(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5-(pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-clo-5-metoxy-1-{1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-yl}-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

(5*R*)-8-flo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

(5*S*)-8-flo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-clo-5-metoxy-1-{1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-yl}-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

N-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-N^3,N^3-dimetyl-β-alaninamit,

N-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit,

8-clo-1-[4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-ol,

8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-clo-5-metoxy-1-[*cis*-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-clo-5-metoxy-1-[1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-clo-5-metoxy-1-[1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

N-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2-xyanoaxetamit,

[3-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)pyrolidin-1-yl](pyridin-3-yl)metanon,

8'-clo-1'-{1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]piperidin-4-yl}-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

[3-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)pyrolidin-1-yl](pyridin-2-yl)metanon,

trans-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-*N*,*N*-dimetylxyclohexanamin,

8-clo-5-metoxy-1-(1'*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-clo-1-[4-(3-clopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

N-[*trans*-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)xyclohexyl]pyridin-2-amin,

N'-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-*N*,*N*-dimetyletan-1,2-diamin,

8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl axetat,

2-({(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)etanol,

8-clo-5-metoxy-1-[4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8'-clo-1'-(*trans*-4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

(5*S*)-8-clo-*N*-(xyclopropylmetyl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-1-metylpiperidin-4-carboxamit,

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2,2,2-trifloaxetamit,

8-clo-5-(2-metoxyetoxy)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-clo-1-(4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8'-clo-1'-(*trans*-4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8'-clo-1'-(*cis*-4-metoxy-4-metylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8-clo-5-flo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-clo-5-[2-(metylsulfonyl)etoxy]-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-clo-*N*-hydroxy-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5(6*H*)-imin,

(5*S*)-8-clo-*N*-metyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-3,3-difloxyclobutancarboxamit,

8-clo-5-(prop-2-yn-1-yloxy)-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl 4,4-difloxyclohexancarboxylat,

8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl 3,3-difloxyclobutancarboxylat,

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-4,4-difloxyclohexancarboxamit,

8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl xyanoaxetat,

8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl *N*,*N*-dimetylglyxinate,

N-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-2,2,2-trifloaxetamit,

1-[*cis*-4-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexyl]pyrolidin-2-on,

1-[*trans*-4-(8-clo-5-metoxy-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-1-yl)xyclohexyl]pyrolidin-2-on,

N-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-3,3-difloxyclobutancarboxamit,

N-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-4,4-difloxyclohexancarboxamit,

8-clo-5-metoxy-1-[*cis*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-clo-5-metoxy-1-[*trans*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-*N*-(2,2,2-trifloetyl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

N-{(5*S*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-3-metyloxetan-3-carboxamit,

N-{(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}-3-metyloxetan-3-carboxamit,

trans-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-*N*-(4-metoxybenzyl)xyclohexanamin,

tert-butyl [2-({(5*R*)-8-clo-1-[*trans*-4-(pyridin-2-yloxy)xyclohexyl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-yl}amino)etyl]carbamat,

8'-clo-1'-(*trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

trans-4-(8'-clo-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin]-1'-yl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-*N*-metylxyclohexanamin,

8'-clo-1'-[1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8-clo-5-metoxy-1-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-clo-1-(*trans*-4-etyl-4-metoxyxyclohexyl)-*N*,*N*-dimetyl-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-metylxyclohexyl)-*N*,*N*-dimetyl-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8'-clo-1'-[*trans*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8'-clo-1'-[*cis*-4-metoxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8'-clo-1'-(*trans*-4-etoxy-4-metylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8'-clo-1'-(*trans*-4-etoxy-4-propylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8'-clo-1'-[1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8'-clo-1'-(*cis*-4-etyl-4-metoxyxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8'-clo-1'-(*trans*-4-etyl-4-metoxyxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8'-clo-1'-(*trans*-4-metoxy-4-propylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8'-clo-1'-(*cis*-4-metoxy-4-propylxyclohexyl)-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexyl)-*N*-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8-clo-1-(*trans*-4-etoxy-4-etylxyclohexyl)-*N*,*N*-dimetyl-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-5-amin,

8'-clo-1'-[(3*R*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8-clo-5-metoxy-1-[(3*R*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8-clo-5-metoxy-1-[(3*R*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8'-clo-1'-[(3*S*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8'-clo-1'-[(3*R*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin],

8-clo-5-metoxy-1-[(3*S*)-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin,

8'-clo-1'-[(3*S*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-4'*H*,6'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin], và

8-clo-5-metoxy-1-[(3*S*)-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-3-yl]-5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin.

14. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị hợp chất có công thức chung (I) và/hoặc muối của nó và/hoặc chất đồng phân dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó theo theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 làm hoạt chất và tá dược dược dụng.

15. Chế phẩm kết hợp chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị hợp chất có công thức chung (I) và/hoặc muối của nó và/hoặc chất đồng phân dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó theo theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 và một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm thuốc nhược

thần, thuốc hưng thần, thuốc chống tăng huyết áp, thuốc gây co thắt, thuốc chống co giật hoặc các tác nhân khác.

16. Quy trình điều chế dược phẩm có hoạt tính đối kháng thụ thể V1a chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị hợp chất có công thức chung (I) và/hoặc muối của nó và/hoặc chất đồng phân dị hình của nó và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc raxemat của nó và/hoặc chất đồng phân không đối quang của nó và/hoặc solvat của nó và/hoặc hydrat của nó và/hoặc dạng đa hình của nó theo theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 làm hoạt chất với tá dược dược dụng.

17. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

tert-butyl (7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat,
tert-butyl-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat,

tert-butyl-(7-clo-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat,

tert-butyl-(7-bromo-2-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-yl)carbamat,

tert-butyl-(7-clo-2-(metylsulfanyl)-4,5-dihydro-3H-1-benzazepin-4-yl)carbamat

7-clo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-on,

7-bromo-1,5-dihydrospiro[1-benzazepin-4,2'-[1,3]dioxolan]-2(3H)-on,

4-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-7-clo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on

4-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-7-clo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-thion

7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on:

7-clo-4-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-thion.